

Etude générale de la maladie de
LETTERER-SIWE
(Histiocytose X aiguë ou subaiguë généralisée)
à propos d'un cas

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON

et soutenue publiquement le 24 Octobre 1969

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GOURIER François

né le 31 Octobre 1942

à Chatillon-sur-Seine (Côte-d'Or)

Année 1969 - N° 29

TITRE DE LA THÈSE

Etude générale de la maladie de LETTERER-SIWE

(Histiocytose X aiguë ou subaiguë
généralisée) à propos d'un cas

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON

et soutenue publiquement le **24 Octobre 1969**

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - Prénom : **GOURIER François**

né le **31 Octobre 1942**

à **Chatillon-sur-Seine (Côte-d'Or)**

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE.

Personnel de la Faculté.

M. F. CABANNE : Doyen

M. M. BIZOT : Assesseur

Professeur honoraire : M. J. GUYOT

Professeurs titulaires.

Anatomie, P. BARRY

Anatomie pathologique, F. CABANNE.

Biochimie Pharmaceutique, R. TRUCHOT.

Botanique et Cryptogamie, M. BIZOT.

Chimie biologique, P. PADIEU.

Clinique chirurgicale, H. VIARD.

Clinique médicale, P. CORTET.

Clinique médicale infantile, M. ALISON.

Clinique neuropsychiatrique, J. BALLIVET.

Clinique obstétricale, F. BARON.

Histologie, Mlle G. PALLOT.

Pathologie médicale, R. PUTELAT.

Pharmacie chimique, H. TRON.

Pharmacie galénique et pharmacognosie, G. NOUVEL.

Physiologie, J. KLEPPING.

Physique, P. GAILLIARD

Sémiologie médicale, J. BOUHEY.

Professeurs sans chaire.

Biochimie médicale, J. DEDREUX.

Hygiène, médecine préventive et médecine du travail, M. CARON.

Médecine légale et du travail, A. MARIN.

Parasitologie, Mme Y. ROUGET.

Professeurs chargés de cours à titre permanent.

Bactériologie, P. PICHAT

Pathologie chirurgicale, J. DUBARD.

Maîtres de conférences agrégés et Agrégés.

Anatomie, N...

Anatomie pathologique, R. MICHIELS

Anesthésiologie, N...

Chimie générale et minérale, N...

	(	P. AUPECLE
	{	
	{	N...
Chirurgie générale	{	
	{	J. SALASC.
	{	
	(	C. FERRY

Dermatologie et Syphiligraphie, J.L. CHAPUIS.

Electroradiologie, J.P. MABILLE.

Gynécologie et Obstétrique, J. JAHIER.

Hématologie, Immunologie, Sérologie, A. DUZER.

Maladies infectieuses, F. DESTAING.

Médecine générale et Thérapeutique, B. FRANÇOIS.

Ophthalmologie, P. G. MOREAU (agrégé libre).

Pharmacodynamie, J. WEPIERRE.

Physiologie, N...

Physique médicale, N...

Thérapeutique, Cl. KLEPPING.

Toxicologie, B. FESTY.

Urologie, R. GAYET (agrégé libre).

Professeur associé.

Gastro-entérologie-hépatologie, A. PIARD.

La Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon déclare
que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

- JURY DE LA THESE -

Président : Monsieur le Professeur M. ALISON.

Membres : Monsieur le Professeur agrégé R. MICHIELS.

Monsieur le Professeur agrégé J.L. CHAPUIS.

Monsieur le Professeur A. PIARD.

M E I S E T A M I C I S

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. ALISON.

Professeur de Clinique médicale infantile.

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir
présider cette thèse.

Soyez-en remercié, ainsi que du bienveillant
accueil que vous nous avez réservé et de l'ai-
de que vous nous avez apportée.

Trouvez ici l'expression de notre reconnais-
sance pour la haute valeur de l'enseignement
que vous nous avez prodigué au cours de nos
études, et de notre sincère admiration.

A NOS JUGES

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE MICHIELS

Il a su être un vivant exemple de simplicité et de compétence.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre attachement et de notre reconnaissance.

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CHAPUIS

Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a témoigné durant le séjour passé dans son service et de la qualité de son enseignement.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre attachement et de notre respect.

- MONSIEUR LE PROFESSEUR PIARD

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de nous juger aujourd'hui. Il a su nous faire profiter de sa grande expérience clinique.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre respectueux et sincère attachement.

A Monsieur le Docteur G. VINCENEUX

Il a su nous faire profiter de sa grande compétence en nous aidant de ses conseils éclairés et amicaux, au cours de nos études et de l'élaboration de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très profonde gratitude et de notre sincère attachement.

A Madame le Docteur DIDIER

Elle a bien voulu nous faire profiter de
sa grande compétence en nous aidant de ses conseils
éclairés.

Nous lui adressons nos vifs remerciements.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE DIJON

M. le Professeur de GIRARDIER (in mémoriam)

M. le Professeur P. AUPECLE.

M. le Professeur F. LECLERC (in mémoriam)

M. le Professeur R. GAYET.

M. le Professeur R. PUTELAT.

M. le Professeur A. PIARD.

M. le Docteur M. LEBLANC.

M. le Professeur P. CORTET.

M. le Professeur CL. KLEPPING.

M. le Professeur J. JEANNIN.

M. le Professeur M. ALISON.

M. le Professeur J.L. CHAPUIS.

A tous nos maîtres.

Nous leur sommes reconnaissant de l'enseignement
qu'ils nous ont prodigué.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde
gratitude et de notre grand respect.

INTRODUCTION.

Nous avons basé notre travail sur l'étude d'un cas de maladie de LETTERER-SIWE (Histiocytose X aiguë ou subaiguë généralisée) chez le jeune enfant, que nous avons recueilli dans le service de Médecine Infantile de l'Hôpital de Dijon. Cette observation nous a été confiée par Monsieur le Professeur ALISON.

Nous avons été vivement intéressés par les difficultés nosologiques de cette maladie qui a fait l'objet de nombreuses publications souvent contradictoires, la définition et le nom même de l'affection ayant été de nombreuses fois modifiés. Son appartenance au cadre plus général des Histiocytoses X, admise actuellement par la plupart des auteurs, explicite bien les inconnues qui persistent, à ce jour, sur sa personnalité étiopathogénique, malgré les récents progrès, en particulier des études au microscope électronique et des cultures de tissus qui peuvent faire espérer l'approche d'une solution. Les tendances unicistes actuelles groupent plusieurs affections dont le polymorphisme clinique rend bien compte de leur appartenance aux maladies du système histiocytaire, actuellement en plein remembrement.

Ce sont ces difficultés mêmes qui nous ont incité à suivre les conseils de Monsieur le Professeur ALISON et à consacrer notre travail inaugural à ce chapitre encore si confus de la pathologie.

HISTORIQUE.

Nous ne ferons pas de la maladie de LETTERER-SIWE un historique complet qui serait sans grand intérêt, ce que nous voudrions simplement souligner, ce sont les grandes tendances, les travaux importants qui le jalonnent et dont la somme donne à la question qui nous occupe son aspect actuel.

Le simple énoncé des différents noms donnés à l'affection met en évidence les difficultés que l'on éprouve à cerner les principaux caractères de cette maladie.

x

x

x

Cette entité clinique fut isolée pour la première fois, sous le nom de "Réticulose histiocyttaire" par BORISSOWA en 1903.

En 1922, les auteurs allemands avec GOLD-SCHMID et ISAAC conçoivent l'hypothèse d'une maladie systématisée caractérisée par une hyperplasie endothéliale.

C'est seulement en 1924 que LETTERER publie la première observation d'un nourrisson, sous le nom de "réticulose aleucémique". Il s'agissait d'un enfant âgé de 6 mois, qui présentait une affection complexe faite de purpura généralisé avec suffusion hémorragique au niveau de la cavité buccale, des adénopathies, une splénomégalie, une angine à fausses membranes, une otite suppurée, une broncho-pneumonie.

L'évolution occupe 11 semaines et se termine par la mort.

Histologiquement, LETTERER put constater une prolifération abondante de grandes cellules à noyaux clairs, de type réticulaire,

qui avait envahi la rate, certains ganglions, les follicules intestinaux, des foyers purpuriques du derme et de la moelle osseuse, cette invasion était telle qu'elle faisait disparaître le tissu des organes touchés.

En 1926 KRAHN, à propos d'une affection survenue chez un enfant de 5 ans, parle de "réaction réticulo-endothéliale". La même année AKIBA publie une observation d'"hyperplasie des réticulo-endothéliums dans la rate et les ganglions" chez un nourrisson de 19 mois.

Enfin en 1933, SIWE observe le cas d'un enfant de 16 mois. A l'examen histopathologique il trouve une prolifération réticulaire et histiocytaire dans tous les organes. En comparant son cas à ceux de LETTERER, de KRAHN et AKIBA, l'auteur fait une synthèse clinique et énumère les caractères généraux de ce qu'il appelle "La réticulo-endothéliose", nouvelle entité nosologique, variété d'hépatosplénomégalie".

C'est en 1936 que les auteurs américains, avec ABT et DENENHOLZ, précisent la forme aiguë du nourrisson qu'ils décrivent sous le nom de "maladie de LETTERER-SIWE".

L'individualisation de cette réticulopathie chez le nourrisson est établie en 1940 par GLANZMAN qui, dans une revue critique, parle de "maladie d'ABT-LETTERER-SIWE", rendant hommage à LETTERER qui eut le mérite de signaler la première observation, à SIWE qui décrivit les caractéristiques de cette maladie et à ABT qui insiste sur la forme aiguë de cette affection.

Les travaux français sur cette question datent de 1934 avec ROUSSY et OBERLING qui publient l'observation d'un nourrisson de 8 mois.

En 1941, CATHALA et BOULANGER, dans deux articles successifs sur la "Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne", étudient les rapports de cette affection avec la lymphogranulomatose et les tumeurs réticulaires.

La discussion était ouverte. L'accord est cependant fait pour placer la maladie de LETTERER-SIWE dans le cadre des réticulopathies. Citons ici le magnifique travail de CAZAL en 1946 sous le titre "La réticulose histio-monocytaire" dans lequel il élargit le cadre de l'affection, faisant de la maladie de LETTERER-SIWE une forme clinique de la réticulose histio-monocytaire.

Aussitôt individualisée, cette affection fit l'objet de rapprochements avec d'autres maladies :

En 1940, WALLGREN publiant l'observation d'une forme prolongée de la maladie, rapproche, pour la première fois, cette affection du nourrisson de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN sévissant dans la seconde enfance.

En 1942, GREEN et FABER-MALLORY, GROSS et JACOX la rapprochent également du granulome éosinophile des os, qui atteint le grand enfant et l'adulte jeune.

En 1949, HANSEN apporte 5 observations personnelles de "réticulo-histiocytose maligne" et cherche à établir les rapports et transition entre maladie de LETTERER SIWE, maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et granulome eosinophile des os.

En 1953, LICHTENSTEIN crée le terme d'"Histiocytosis X" couvrant ces trois affections. Si l'unité de ce groupe morbide est admise par la plupart des auteurs, sa dénomination reste très diverse : Réticulose histiocytaire, réticulo-granulomatose, Histiocytose X, réticulose X.

A partir de 1950, les observations isolées se multiplient, VESLOT et Co., en rapportent un cas, ORCHARD insiste cette même année 1950 sur les altérations hématologiques inhabituelles présentées chez son petit malade. De 1952 date la belle étude de Julien MARIE et ses élèves consacrée aux formes cutanées et pulmonaires ou uniquement pulmonaires des réticuloses du nourrisson. Ces auteurs décrivent en particulier les localisations pulmonaires réalisant la "pneumoréticulose bulleuse".

R. CLEMENT et ses Co. ont consacré à l'affection plusieurs études, en cherchant surtout à situer ces lymphoréticuloses généralisées dans le cadre plus vaste des "réticulo-histiocytoses malignes". Citons encore les travaux de FRUHLING en vue d'établir une classification rationnelle des affections malignes du système réticulaire, en tenant compte des données fournies par l'anatomie pathologique, et en cherchant à préciser le diagnostic différentiel entre la maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN et la maladie de LETTERER-SIWE.

DENYS, DAWES, R. CLEMENT encore, BEYER, CAUSSADE, CHARDIN ont apporté des observations personnelles à cette occasion, et ont chaque fois tenté de préciser la place occupée par l'affection au sein des réticuloses malignes, et aussi de mieux comprendre les limites existant avec les autres réticuloses, ainsi que les formes de transition.

Il a fallu 11 ans entre l'observation de LETTERER et celle de SIWE et depuis 1960 des observations nouvelles sont publiées en grand nombre dans les revues pédiatriques, cette maladie n'étant pas aussi rare qu'on l'avait cru jusque là.

Schématiquement, les derniers travaux sont dominés par plusieurs ordres de fait :

- un effort de simplification des dénominations dans l'ensemble de la littérature française, les termes employés n'étant plus que : maladie de LETTERER-SIWE, Réticulose histio-monocytaire, réticulose histiocytaire, Histiocytose ou Réticulose X au début ; Maladie de LETTERER-SIWE et réticulose histio-monocytaire, appelée par certains maladie de CAZAL, étant pour les différents auteurs soit synonymes, soit deux entités différentes, soit, enfin, la première étant une forme clinique de la seconde.

Les anglo-saxons et certains auteurs français, par contre, multiplient les termes, reconnaissant généralement volontiers les relations étroites entre les entités qu'ils créent et la maladie de LETTERER-SIWE.

Les deux attitudes ayant en commun le fait qu'elles reflètent

toutes deux l'impossibilité actuelle à remembrer de façon formelle les affections de S.R.E.

- La tendance uniciste à grouper plusieurs affections cliniquement dissemblables sous le vocable d'Histiocytose X, terme qui garde encore une grande partie de son mystère (WEILL 1961, NEZELOF 1963 et 1966, LICHTENSTEIN en 1964 entre autres). Mais il existe les séparatistes, représentés en France par l'école de Strasbourg avec FRUHLING et SACREZ.
- Les études au microscope électronique et la découverte par TURIAF, BASSET et NEZELOF à partir de 1965, d'inclusions d'apparence virale dans le cytoplasme de certains histiocytes sur des prélèvements pulmonaires et osseux appartenant aux trois variétés de réticulose. Cette recherche d'un agent déterminant unique semble en faveur de la théorie uniciste des histiocytoses X. Ces découvertes ont donné beaucoup d'espoir nosologiques et étiologiques, mais des études nouvelles sont nécessaires "puisque aucune des hypothèses envisagées sur la signification de ces structures tubaires ne paraît actuellement satisfaisante".
- Enfin l'ère thérapeutique avec l'emploi des corticoïdes et des antimitotiques, d'une part donne une espérance de vie modifiée et d'autre part plaide en faveur de la théorie uniciste du fait que la prolongation de l'évolution permet d'observer des formes de passage de plus en plus nombreuses entre maladie de LETTERER-SIWE et maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN en particulier.

Ainsi cet historique met en évidence les difficultés à cerner cette affection, et l'histoire de celle-ci, loin d'être écrite, ne fait que commencer.

OBSERVATION PERSONNELLE.

Patricia, deuxième enfant d'une fratrie de 3, est née le 3 juillet 1967, à terme, pesant 3,870 kg.

Antécédents héréditaires.

- père né en 1935, bien portant. Coffreur dans une entreprise de travaux publics, il est, du fait de son métier, obligé de faire des déplacements fréquents et la famille vit dans une caravane confortable.
- mère née en 1941, bien portante.
- Aucun autre antécédent héréditaire notable.

Antécédents collatéraux.

- une soeur née en 1963, bien portante.
- un frère né en 1968, bien portant.

Enfant née à terme après une grossesse et un accouchement normaux. Bon état à la naissance, cri immédiat, pas d'ictère pendant la période néo-natale.

Nourrie d'emblée au lait artificiel, elle semble se développer normalement jusqu'à l'âge de un mois et demi, où apparaît une éruption papulo-vésiculeuse qui amène la découverte d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie. Ce tableau clinique motive, le 25 août 1967 son hospitalisation à l'Hôpital Edouard Herriot, dans le service de Monsieur le Professeur FRANÇOIS.

Au cours de ce premier séjour, il est noté :

+ sur le plan clinique :

- une apyrexie et un état général satisfaisant puisqu'à un mois et demi l'enfant pèse 4,440 kg (poids de naissance : 3,870 kg).
- une éruption papulaire dont les éléments sont jaune chamois à la vitro pression.

- une splénomégalie assez dure débordant le rebord costal de deux travers de doigt et demi et une hépatomégalie plus discrète à un travers de doigt. L'ensemble peut évoquer un LETTERER-SIWE au début. Des examens complémentaires sont pratiqués pour tenter de confirmer et de préciser ce diagnostic.

+ Sur le plan hématologique

- La numération formule est normale, ne montrant pas de monocytes atypiques.
- Le myélogramme du premier septembre montre un petit contingent d'éléments monocytaires parfois atypiques. Il existe, en outre, quelques cellules réticulaires anormales, mais l'ensemble donne plus une impression réactionnelle que proliférative (Docteur MOREL).
- La sérologie syphilitique est négative.

+ Sur le plan osseux : absence de lésions squelettiques.

Le diagnostic reste hésitant, il est alors pratiqué :

- + Une biopsie cutanée (Docteur MOULIN) qui montre un infiltrat très monomorphe, composé de grandes cellules à cytoplasme clair, mais non spumeux, avec un grand noyau souvent réniforme. Cet aspect paraît assez bien cadrer avec le diagnostic de maladie de LETTERER-SIWE.

Néanmoins, devant l'excellence de l'état général, l'absence d'anémie et de signes hémorragiques, l'absence de lésions squelettiques, il n'est pas entrepris de traitement agressif et l'enfant quitte le service le 19 septembre 1967.

Le 20 octobre, Patricia est revue en consultation : tous les signes cliniques sont inchangés, l'état général demeure très satisfaisant, en effet la prise de poids a été de 800 grammes en un mois. La numération formule montre une discrète anémie à 3 380 000 globules rouges avec poids d'hémoglobine à 12 grammes. Une ré-hospitalisation est proposée pour un nouveau bilan, mais la mère refuse.

Au mois de décembre les lésions cutanées s'étendent ce qui motive une hospitalisation dans le même service le 30 décembre 1967 :

+ Sur le plan clinique,

- l'état général est toujours bon, sans fièvre et la prise de poids est de 20 grammes par jour.
- la rate est encore perceptible, mais paraît avoir diminué de volume.
- un fait nouveau est noté ; la présence de nombreuses adénopathies cervicales et nuquales de petite taille.
- les lésions cutanées sont importantes, comportant des papules et des macules jaune chamois sur l'abdomen et la face antérieure du thorax. Par ailleurs, il existe un érythème assez important sur le dos et le siège.

+ Sur le plan hématologique,

la numération formule est normale et le myélogramme du 3 janvier 1968 (Docteur GERMAIN) ne montre aucune cellule monocytaire atypique.

+ Sur le plan radiologique,

sur les clichés pulmonaires, il n'y a pas d'image aréolaire, ni d'image en gateau de miel.

Sur les radiographies osseuses, on peut retenir un aspect plus clair des deux extrémités supérieures des fémurs.

- + Une nouvelle biopsie cutanée est pratiquée, qui montre des lésions de même nature, mais moins intenses que lors de la première biopsie (Docteur MOULIN).

Au terme de ce bilan est retenue la possibilité d'une maladie de LETTERER-SIWE d'évolution relativement lente.

L'enfant sort le 22 janvier 1968, le médecin traitant devant surveiller attentivement l'état cutané, les ganglions, le foie,

la rate et d'éventuels signes hémorragiques et une consultation est prévue pour février.

Cette consultation de février montre que l'état général est bon mais qu'il existe une hépatomégalie de deux travers de doigt et demi, sans splénomégalie. La numération formule est normale, tandis que le myélogramme ne montre aucune cellule suspecte, les grains médullaires sont très riches et il existe seulement une lymphocytose (50 %).

La petite malade ne reçoit aucun traitement et son état clinique est toujours étroitement surveillé par son médecin traitant.

Fin février elle présente une rhinopharyngite et une otite puis début mars apparition d'une adénopathie sous-maxillaire bilatérale, accompagnée vers le 10 mars d'anorexie, d'une température stationnaire, pendant plusieurs jours, à 39°, d'une agitation intense, ce qui motive son hospitalisation pour un nouveau bilan, en outre, on doit noter que depuis le mois de février, l'enfant présente un prurit avec lésions de grattage.

Le 15 mars 1968, Patricia est hospitalisée dans le service de clinique médicale infantile, du centre hospitalier de Dijon (Professeur JEANNIN, Professeur ALISON).

- A l'entrée, sur le plan clinique on note :

- un très mauvais état général avec pâleur, température toujours élevée et agitation.
- une éruption cutanée polymorphe au niveau du tronc avec des lésions de grattage, quelques bulles de pyodermite, des plaques eczématiformes et des points purpuriques dans les zones de lésion et dans les zones saines.
- un foie débordant le rebord costal d'une bonne main et une rate très facilement palpable.
- des adénopathies multiples dans toutes les aires ganglionnaires,

en particulier, des ganglions cervicaux bilatéraux, des ganglions sous maxillaires durs, adhérant au plan profond, de la taille d'une noix, des ganglions inguinaux roulant sous le doigt.

- L'examen O.R.L. montre une angine érythémateuse avec de grosses amygdales et une otite bilatérale.
- Les examens complémentaires, alors pratiqués, donnent les résultats suivants :
 - la numération met en évidence une légère anémie (3 820 000 globules rouges, 10 grammes d'hémoglobine) et une augmentation du nombre des globules blancs (24 200), la formule étant de type infectieux : 77,5 % de polynucléaire neutrophiles, 0,5 % d'éosinophiles, 17 % de lymphocytes, 5 % de monocytes, mais pas de cellules anormales.
 - Le nombre des plaquettes est dans la limite de la normale (327 000).
 - Valeur globulaire : 1,06.
 - La vitesse de sédimentation est nettement augmentée : 53-93-49,75.
 - Chimie urinaire : normale.
 - Ponction lombaire : normale.
 - Coproculture : négative.
 - Les radiographies de tout le squelette montrent peu de chose ; peut-être une petite lacune trilobée sur le crâne, de situation frontale à droite.

Au terme de ce premier bilan clinique et biologique, il semble s'agir d'une poussée aiguë de l'affection, avec, en particulier, augmentation de volume du foie et de la rate, des lésions cutanées et l'apparition de multiples adénopathies et de purpura, avec, bien entendu, une participation infectieuse due à l'angine et à l'otite qu'il est d'ailleurs classique d'observer au cours des poussées. Bien sûr, d'autres examens complémentaires sont demandés :

myélogramme, biopsie cutanée et ganglionnaire, qui, nous le verrons, viendront confirmer cette hypothèse.

Mais, en attendant cette confirmation, le problème thérapeutique est posé. Il est décidé d'entreprendre immédiatement une corticothérapie (Solupred 3 mg/kg), associée à une antibiothérapie, complétée par l'adjonction de calcium, de stérogyl, de potassium et un régime sans sel.

Quelques jours plus tard, nous parviennent les résultats des examens hématologiques et anatomo-pathologiques demandés à l'arrivée.

- Le myélogramme, pratiqué par Monsieur le Docteur DUZER, montre un petit contingent de cellules blastiques polymorphe ; certains aspects sont histioblastiques ou monoblastiques.
- L'examen anatomo-pathologique est pratiqué par Monsieur le Professeur MICHIELS :

. Biopsie de peau au niveau de l'abdomen :

L'aspect histologique est celui d'une réticulose cutanée. Le derme papillaire est en effet parsemé de gros flots d'histiocytes au cytoplasme légèrement oxyphile et au noyau arrondi.

Certains de ces éléments apparaissent dystrophiques, se munissent d'un noyau irrégulier, parfois réniforme, et même légèrement encoché. Par place, ils envahissent le corps muqueux de Malpighi, en réalisant une exocytose histiocyttaire assez prononcée. Ailleurs, ils s'associent à des polynucléaires altérés et à des globules rouges, pour créer de véritables pustules nécrotico-hémorragiques.

. Deux ganglions lymphatiques inguinaux :

Comme au niveau des téguments, l'image histologique est celle d'une réticulose.

Le sinus périphérique et les sinus médullaires sont comblés par une prolifération histiocyttaire intense faite de gros éléments oxyphiles paraissant moins dystrophiques qu'au niveau

des téguments.

Par ailleurs, les cordons sont le siège d'une hyperplasie réticulaire majeure donnant naissance à de vastes nappes réticulo-histiocytaires en damier.

A noter, en périphérie, la présence de quelques follicules lymphoïdes au centre clair hyperplasié.

. Conclusion.

Un tel ensemble est d'interprétation très délicate.

S'agit-il d'une simple réticulose ou d'une maladie de LETTERER-SIWE.

L'atteinte cutanée, avec l'aspect dystrophique des histiocytes et leur exocytose dans le corps muqueux de Malpighi, ferait plutôt pencher vers le diagnostic de réticulose de LETTERER-SIWE. Dans le doute, les préparations sont montrées à Monsieur le Professeur NEZELOF, pour avis, et celui-ci confirme qu'il s'agit d'une histiocytose X dans sa forme aiguë disséminée.

Le pronostic alors porté est très sombre.

Cependant, en quelques jours, l'état général s'améliore, la température revient à la normale mais la courbe de poids reste stationnaire et l'écoulement d'oreilles s'accroît. Le 25 mars, l'otorrhée a disparu ainsi que l'angine et on constate : la disparition des adénopathies inguinales gauches (les adénopathies inguinales droites ont été enlevées lors de la biopsie), la diminution des adénopathies sous maxillaires, mais l'hépatomégalie (5 centimètres) et la splénomégalie (3 centimètres) demeurent inchangées, ainsi que l'éruption cutanée qui s'est enrichie de lésions jaunâtres hyperkératosiques au niveau de la face palmaire des mains et de la plante des pieds. Une numération du 23 mars 1968 montre un pourcentage modérément élevé de monocytes (9,5) avec de rares formes atypiques (un élément sur huit) par binucléation.

Au début du mois d'avril, une baisse de l'état général avec perte de poids de 200 g. en trois jours, clocher thermique aux environs de 38° 5, correspondant, sur le plan clinique à une nouvelle otite bilatérale, amène à mettre l'enfant en perfusion et motive

l'adjonction de totapen au traitement. Malgré tout, l'otorrhée persiste et l'état général demeure médiocre. Un prélèvement de pus d'oreille est envoyé au laboratoire qui met en évidence du pyocyanique, ce qui fait remplacer le totapen par de la Colimycine intramusculaire. En quelques jours, l'otite disparaît, la température est normale, mais le poids demeure aux environs de 6,500 kg (en deux mois, l'enfant a perdu 200 g.) La Colimycine est arrêtée après 19 jours de traitement.

Au mois de mai, Patricia va mieux, elle est apyrétique et sa courbe pondérale ascendante. L'examen clinique est inchangé. Les investigations complémentaires montrent alors : une V.S. normale (6-15-6,75), une N.F. avec un chiffre de globules rouges normal mais une augmentation des globules blancs, avec, toujours, un fort pourcentage de polynucléaires neutrophiles. Plus intéressante est la constatation de 10 % de monocytes dont certains (3 sur 10) sont atypiques par les caractères du noyau et un coefficient nucléo-cytoplasmique élevé.

Au point de vue thérapeutique il est alors décidé :

- de diminuer progressivement les corticoïdes de 1 mg de la dose totale tous les 2 jours.
- de commencer un traitement antimitotique par ONCOVIN ; première injection : 0,25 mg intraveineux puis, 0,50 mg 7 jours plus tard, une injection par semaine de 0,50 mg avec contrôle régulier de la N.F.

Début juin, on note une augmentation de volume des adénopathies inguinales gauches et une nouvelle otite bilatérale nécessitant une paracentèse ; devant la fréquence de ces accidents infectieux, la jeune malade reçoit du gamma-globuline. Les trois injections de sulfate de vincristine ont fatigué l'enfant au point de vue général mais la N.F. de contrôle, normale par ailleurs, montre plutôt une formule d'infection (13 600 globules blancs) qu'une granulopénie.

Un contrôle radiologique du squelette ne décèle aucune lésion, on ne retrouve pas en particulier la lacune crânienne suspectée au début du séjour.

Un médullogramme pratiqué le 7 juin 1968 met en évidence une moelle assez riche dans toutes ses lignées avec un pourcentage modérément élevé de monocytes normaux (3 %) et la présence de blastes atypiques réticulo-monocytoïdes (3 %).

On continue l'oncovin et le solupred est maintenu à 10 mg. par jour pendant plus d'une semaine puis diminué de 1 mg. tous les 5 jours.

Vers la mi-juin, l'examen clinique montre que les lésions cutanées ont régressé, que la splénomégalie n'est plus perçue et que le foie a diminué de volume (débordant de 3,5 cm. le rebord costal, alors qu'à l'entrée, le chiffre était de 5 cm.).

En opposition avec cette amélioration clinique, le myélogramme du 10 juillet met en évidence un plus fort pourcentage de cellules anormales (12 % contre 3 % un mois auparavant) de 2 types :

- "- Les uns, les moins nombreuses, ont un noyau finement réticulé et taché, souvent nucléolé ; le protoplasme est irrégulier et donne l'impression qu'elles ont été arrachées d'un placard cellulaire : il s'agit de cellules réticulaires anormales.
 - Les autres prennent mieux le colorant, le cytoplasme est réduit, bleu outremer. La structure nucléaire est plus dense, avec ou sans nucléoles et le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé.
- La coexistence de ces deux types cellulaires, l'un qui trahit l'origine réticulaire, l'autre dont l'aspect est soit pseudo-myéloblastique, soit lymphoïde existe au cours de l'évolution des réticuloses".

Devant la prolifération médullaire de cellules anormales, on décide de changer d'antimitotique. L'enfant a reçu en deux mois et demi et en 7 injections une dose totale de 3,25 mg. d'oncovin. On met la jeune malade au Velbé (sulfate de vinblastine), les modalités étant les suivantes : en injection lente dans la tubulure d'une perfusion veineuse de 100 cc de sérum physiologique à des doses progressives en commençant par 0,7 mg. une fois par semaine.

Le 12 juillet, la première injection est pratiquée provoquant un état de fatigue, ce qui conduit à ne pas augmenter les doses la semaine suivante. Sept jours plus tard, on observe des accidents secondaires encore plus nets avec vomissement et perte de poids de 160 gr. Ce genre de réaction est classiquement signalé au cours du traitement par le Velbé, mais on peut se demander si le fait de baisser les corticoïdes (dose quotidienne 4 mg par jour de solupred), augmente ces inconvénients, on décide de majorer la dose de solupred à 7 mg. par jour.

Le 26 juillet 1968, l'injection (1 mg) est bien supportée.

Le mois d'août se passe dans des conditions très satisfaisantes, la prise de poids est de 400 gr. (alors qu'elle n'avait été que de 400 gr. au cours des 4 mois et demi précédents), le sulfate de vinblastine est reçu régulièrement à des doses croissantes (2 mg le 25 août 1968) soit environ 0,30 mg/kg de poids ; au passif de celui-ci, on doit noter : une baisse de l'état général pendant les 24 heures suivant l'injection et une alopecie très nette mais à son actif une amélioration clinique : la rate n'est toujours plus perçue, l'hépatomégalie demeure inchangée, la dermatose régresse lentement, en particulier les points purpuriques et les plaques eczématiformes, mais, par contre, apparition d'une pyodermite au niveau du dos. Le myélogramme est amélioré : le 28 août 1968 il est sensiblement normal, ne révélant qu'un faible contingent (2 %) de cellules blastiques semblables à celles déjà notées dans le médullogramme précédent. En outre la N.F. est normale et montre un nombre de leucocytes à 5 500, ce qui permet de poursuivre le traitement antimitotique, et la V.S. est à 11-31-13,25.

On doit signaler un contage récent avec un rougeoleux qui a fait son éruption dans le service, ce qui amène à faire des gammaglobulines préventives.

Début septembre, la N.F. du 12 montre un chiffre de G.B. à 3 000, l'injection de Velbé prévue pour cette date n'est pas pratiquée, par ailleurs, l'état clinique est satisfaisant. Mais une semaine

après, l'éruption cutanée a augmenté, au niveau du dos, essentiellement faite d'éléments purpuriques et croûteux, et au niveau du cuir chevelu, apparition de lésions croûteuses, arrondies et brunâtres.

Le 23 septembre 1968 la N.F. s'est normalisée, permettant la reprise du traitement antimitotique, ce qui est suivi pendant quelques jours d'épisodes de sudation anormale lors du moindre effort, phénomène déjà décrit au cours d'un tel traitement. Malgré cette reprise thérapeutique, l'éruption cutanée s'enrichit d'une série de pétéchies au niveau du front et de la face et d'éléments croûteux derrière les oreilles.

Au cours du mois d'octobre, les corticoïdes sont diminués très progressivement pour être arrêtés le 19 au soir après 7 mois de prise quotidienne. Ce traitement n'a pas provoqué les accidents classiques de la corticothérapie, on doit seulement rappeler les otites à répétition qui ont émaillé les premiers mois du séjour dans le service.

Le développement staturopondéral est satisfaisant, la courbe de poids est régulièrement croissante, l'enfant est apyrétique, éveillée et elle marche (soit à 15 mois). Cliniquement l'éruption reste stationnaire.

Le médullogramme du 25 ne montre rien de caractéristique : quelques lymphoblastes et hémocytoblastes présentant parfois un gros nucléole.

Début novembre, une rhinopharyngite nécessite une antibiothérapie à laquelle on adjoint des gamma-globulines.

Un examen radiologique pulmonaire pratiqué le 6 novembre 1968 montre des sommets clairs, des opacités para et suprahilaires droites et un aspect réticulé des deux champs pulmonaires ; on peut se demander s'il s'agit d'une localisation pulmonaire de la maladie de LETTERER-SIWE, cependant, devant l'évolution actuelle de l'affection, il semble difficile de rattacher ces aspects à une manifestation pulmonaire de la réticulose.

Le 19 novembre 1968, apparition d'une angine, avec

présence à l'examen d'adénopathies angulo-maxillaires bilatérales de la taille d'une noix. Péniciline et gamma-globuline ramènent les choses dans l'ordre en quelques jours.

Un myélogramme à la date du 10 décembre 1968 montre à nouveau la présence de cellules anormales (4 %), de grande taille, nucléolées, à rapport nucléoprotoplasmique très élevé, d'allure histioblastique. Par ailleurs, présence de monocytes adultes. La V.S. pratiquée le 3 janvier 1969 est légèrement accélérée (23-40-21).

Le 9 janvier un nouvel examen histologique est demandé et le prélèvement est pratiqué dans le service de Dermatologie (Professeur CHAPUIS) et adressé au laboratoire d'anatomie pathologique (Professeur MICHIELS) : biopsie de peau de la région lombaire droite : "comme sur les précédentes biopsies cutanées, l'aspect histologique reste typiquement celui d'une maladie de LETTERER-SIWE. Sur le fragment, l'épiderme est soulevé en plusieurs points par un infiltrat cellulaire développé dans le derme papillaire. Cet infiltrat est formé d'histiocyte et de grosses cellules réticulaires de taille inégale, qui se pressent les unes contre les autres en nappes denses. En dehors de ces zones, ces cellules réalisent en outre des amas pauci-cellulaires comblant la plupart des papilles dermiques".

Le 10 janvier 1969 l'état général est relativement bon, l'examen clinique inchangé et le traitement bien supporté, Patricia quitte le service pour aller en Pouponnière où elle sera suivie régulièrement au point de vue sanguin et d'où elle reviendra tous les 15 jours pour poursuivre son traitement antimitotique (2 mg de Velbé).

Les deux premiers mois de l'année 1969 se passent sans histoire, l'état général cependant laisse à désirer. Un examen clinique pratiqué en consultation le 17 février montre : une hépatomégalie débordant de deux travers de doigt le rebord costal et une amélioration de l'état cutané avec disparition des lésions croûteuses au niveau du cuir chevelu, persistance au niveau du tronc de lésions

diffuses mais moins confluentes que précédemment, plus érythémateuses, légèrement surélevées et non croûteuses.

Le 27 février, l'enfant revient dans le service de Médecine Infantile de Dijon adressée par le médecin de la Pouponnière pour mauvais état général.

Elle a maigri de plus de un kilogramme en deux mois, elle a un faciès terreux et triste et présente une tachypnée. A l'examen : gros râles bulleux disséminés à l'auscultation pulmonaire, l'abdomen est météorisé, le foie volumineux déborde à gauche, la rate est à nouveau perçue, débordant de deux travers de doigt, au niveau du thorax persiste une éruption discrète. Si les volumineux ganglions initiaux ont complètement disparu, il persiste une micropolyadénite en particulier au niveau des plis inguinaux.

Les radiographies pulmonaires sont assez semblables à celles d'il y a deux mois, le N.F. est normal et le médullogramme montre toujours l'existence de cellules anormales en proportion identique (6 % de cellules d'aspect réticulo-sarcomateux).

Elle reçoit une antibiothérapie, des gammaglobulines et 20 mg de solupred quotidiennement. Au bout de quelques jours, l'état général s'améliore considérablement, en particulier, il n'existe plus de dyspnée et l'enfant recommence à jouer. Les corticoïdes sont diminués (15 mg) puis réaugmentés à 20 mg à la suite d'une baisse de l'état général constatée fin mars. Le Velbé est reçu régulièrement et est bien supporté.

Très intéressant est le myélogramme pratiqué le 19 avril 1969. Les cellules réticulo-monocytaires atypiques sont présentes en proportion sensiblement identique (5 %), mais sont apparues des cellules spumeuses (5 %) : grandes cellules dont le diamètre varie de 20 à 35 μ , leur cytoplasme se présente comme un réseau finement aréolaire limitant de très volumineuses vacuoles plus ou moins sphériques réalisant un aspect de cellules spumeuses. Leur activité macrophagique paraît extrêmement variée : certaines images montrent la phagocytose d'hématies et de polynucléaires.

Les cellules spumeuses caractérisant au point de vue cytologique la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN (Stade III de WALLGREN-ENGELBRETH), on peut envisager l'hypothèse d'un passage entre LETTERER-SIWE et HAND-SCHULLER-CHRISTIAN. Mais ces cellules ne seront pas retrouvées dans les médullogrammes suivants qui seront semblables aux précédents avec des taux de cellules anormales compris entre 3 et 7 %), et cliniquement, il n'existe aucune manifestation pouvant faire supposer une telle transformation.

Au mois de mai, les corticoïdes sont diminués progressivement jusqu'à 10 mg avec arrêt un jour sur deux jusqu'au 7 juillet, date à laquelle Patricia quitte le service en bon état général ; elle a pris environ un kilogramme en 4 mois, la splénomégalie a disparu, l'hépatomégalie n'est plus qu'à deux travers de doigt, il existe toujours une micropolyadénopathie inguinale, occipitale gauche et cervicale postérieure bilatérale. L'éruption cutanée est localisée sur les flancs et l'hypogastre : macules papuleuses de la taille d'une tête d'épingle.

Le myélogramme du 2 juillet 1969 ne montre que 2 % de cellules anormales : grandes cellules réticulo-monocytaires dont certaines présentent des atypies : rapport nucléo-protoplasmique élevé, irrégularité du noyau. La N.F. est normale. La situation étant très satisfaisante, Patricia est envoyée en Pouponnière d'où elle reviendra tous les 8 jours pour poursuivre son traitement antimittique.

Le 28 juillet, elle semble fatiguée par sa dernière injection de Velbé et fait une rhinopharyngite.

Le 11 Août 1969, l'enfant revient dans le service pour un nouveau bilan. Elle est en bon état général (P : 8,500 kg., T : 78 cm), seule anomalie, elle tousse un peu mais la radiographie pulmonaire ne montre pas d'image anormale et l'auscultation est négative. L'état de la peau est satisfaisant mais on note quelques points purpuriques d'apparition récente sur le visage et le dos. La rate déborde de 3 travers de doigt et est superficielle,

l'hépatomégalie persiste semblable, il existe des adénopathies dans tous les territoires et le reste de l'examen est strictement négatif.

Le médullogramme est peu changé par rapport aux précédents : 3 % de cellules anormales : des cellules réticulaires atypiques ou des cellules plus évoluées (histioblastes).

On continue les injections de Velbé au même rythme et aux mêmes doses et l'enfant retourne le 18 août 1969 à la Pouponnière.

Elle est revue en consultation le 15 septembre 1969. Sa taille est de 79 cm, son poids de 8,500 kg. Son état général est bon mais elle présente une toux coqueluchoïde avec vomissements glaireux (séquelle d'une éventuelle coqueluche contractée en août ce que semble confirmer les radiographies pulmonaires qui montrent une opacité lobaire droite type coqueluche). L'examen, en dehors d'une gorge inflammatoire avec amygdales hypertrophiées, est très satisfaisant. En effet la peau est normale sauf au niveau du creux axillaire droit où l'on remarque quelques discrètes taches purpuriques et quelques éléments maculeux lenticulaires. On note une micropolyadénopathie généralisée (ganglions gros comme des grains de plomb), le foie ne déborde plus que de deux travers de doigt et la rate n'est plus perçue. La N.F. est normale. Donc les signes cliniques de la maladie sont en très nette régression, si bien que l'on se propose d'espacer les injections de Velbé, une toutes les trois semaines, ce qui permettra en outre de rendre enfin l'enfant à sa famille.

EN RÉSUMÉ : Cette petite fille de 26 mois présente une maladie de LETTERER-SIWE dont les premiers symptômes ont été découverts à l'âge de 1 mois 1/2. Le tableau clinique associait une éruption cutanée et une hépatomégalie, la biopsie cutanée faisait évoquer le diagnostic de maladie de LETTERER-SIWE d'évolution relativement lente. A l'âge de 7 mois, l'affection a pris une allure aiguë, associant :

- une baisse de l'état général
- une éruption cutanée
- une hépatosplénomégalie importante
- des adénopathies multiples

- une otite bilatérale
- une discrète anémie
- le myélogramme montre peu de choses
- la biopsie cutanée et ganglionnaire confirme alors le diagnostic d'histiocytose X aiguë disséminée.

La corticothérapie entreprise immédiatement (solupred 3 mg/kg) améliorerait l'état de l'enfant et ce traitement est bientôt complété par l'adjonction d'antimitotiques : ONCOVIN pendant 2 mois 1/2 puis VELBÉ (0,30 mg/kg par semaine, dose totale reçue ce jour : 60,9 mg).

L'évolution a été marquée par la diminution des premiers symptômes et par l'apparition de nouveaux :

- présence dans le médullogramme de cellules anormales (ce qui a fait changer d'antimitotique)
- apparition d'images pulmonaires radiologiques anormales (opacités para et suprahilaires droites et un aspect réticulé des deux champs pulmonaires) mais sans signes fonctionnels respiratoires.

Actuellement l'enfant, âgée de 27 mois, après 25 mois et demi d'évolution va bien et ne présente plus que quelques lésions cutanées en nette régression, une discrète hépatomégalie et une micro-polyadénopathie généralisée. Donc la maladie semble stabilisée. La corticothérapie a été arrêtée (l'enfant en a reçu pendant 11 mois) et les injections d'antimitotiques vont être espacées (toutes les trois semaines).

Cette observation présente plusieurs particularités :

- une évolution lente et régressive malgré l'âge de début (1 mois et demi) et une poussée aiguë.
- la présence au myélogramme de cellules anormales
- au point de vue thérapeutique le VELBÉ a été précédé par de l'ONCOVIN, ce qui n'a été que rarement fait à notre connaissance, enfin ce traitement semble avoir eu des résultats heureux.

Actuellement on ne peut savoir si cette enfant guérira, si la stabilisation se maintiendra, ou si l'on assistera à une nouvelle poussée ou à une transformation en une autre forme d'histiocytose X.

GENERALITES.

Le cas que nous rapportons semble bien devoir se rapporter à cette entité clinique définie dernièrement par Julien MARIE : "maladie de système caractérisée par la prolifération diffuse du tissu réticulo-endothélial. Cette prolifération intéresse initialement et pendant une période plus ou moins longue tel ou tel viscère, tel ou tel tissu permettant ainsi d'individualiser au début plusieurs types cliniques de l'affection. Cette prolifération du tissu réticulo-endothélial est caractérisée essentiellement par la multiplication désordonnée d'une cellule conjonctive - l'histiocyte - cet histiocyte ne présentant pas, histologiquement, les caractères nucléaires habituels des cellules malignes".

Nous conserverons à cette affection le nom de maladie de LETTERER-SIWE, qui va probablement au cours des années à venir, tendre à disparaître au profit de termes tels que Histiocytose X aiguë ou subaiguë généralisée, en raison de son caractère historique et de sa relative imprécision, puisque les limites nosologiques à son sujet ne sont pas encore définitives.

X

X

X

LE SYSTEME HISTIOCYTAIRE.

C'est vers 1920, à la suite de la querelle sur l'origine du monocyte que naquit la conception du système réticulo-endothélial. Mais depuis peu, le terme de S.R.E. est remplacé par celui de système histiocyttaire (CHEVALIER).

1. Les cellules du système histiocytaire.

Les éléments cellulaires essentiels du système histiocytaire sont :

- l'histiocyte
- le macrophage.

Nous verrons que suivant leur localisation, leur mobilité et leurs transformations éventuelles, ils possèdent d'autres noms.

2. Les propriétés du système histiocytaire.

La coloration vitale de ces cellules est le bleu trypan. L'aspect cytologique, le pouvoir particulier d'athrocytose, de phagocytose et de pinocytose, la mobilité, la plasticité marquée, la richesse en ferments, la capacité particulière d'absorber les vitamines, la glycolyse élevée qui s'y produit, la résistance plus grande que celle d'autres cellules à des toxiques diverses caractérisent, entre autres propriétés, la nature histiocytaire d'un élément.

Mais il convient, dans le cadre de notre étude, d'insister sur certains caractères de ce système :

- sa grande importance dans divers métabolismes, en particulier des lipides et du cholestérol.
- son grand rôle dans la dégradation de l'hémoglobine.
- son pouvoir hématopoïétique, consistant soit en la production de lymphocytes, soit de leucocytes granuleux ou de globules rouges dans la moelle osseuse. Dans certaines conditions, des cellules histiocytaires manifestent alors telle capacité hématopoïétique qu'elles ne réaliseraient pas normalement.
- enfin de nombreux auteurs ont insisté sur l'importance qu'elles présentent dans la défense de l'organisme. Elles protègent en effet les autres cellules dans leur voisinage ou même l'organisme tout entier contre les microbes, des substances ou des éléments qui peuvent être nuisibles.

Si chacune de ces cellules, vivant dans des conditions données, n'exerce pas à tout moment ses différentes capacités

(potentialités totales), celles-ci peuvent, en principe s'actualiser et intervenir lorsque le milieu se modifie et que les conditions changent (réalisation ou actualisation de propriétés latentes).

Ce qui augmente encore leur importance, c'est le fait que, douées de telles propriétés, les cellules sont réparties à peu près dans tout l'organisme.

3. Les localisations des cellules histiocytaires.

- 1) Les histiocytes proprement dits du tissu conjonctif.
- 2) Les monocytes, ce sont les "histiocytes du sang".
- 3) L'endothélium sinusoïde veineux.
- 4) Les cellules réticulées qui, avec les fibres réticulées, constituent le tissu réticulé qui est situé dans les organes lymphatiques, la rate et la moelle osseuse.
- 5) Les cellules de Kupffer du foie.
- 6) Les histiocytes graisseux.
- 7) Des cellules adventitielles des capillaires.
- 8) Les cellules de la microglie.

Après ASCHOF, certains étendent la présence de système histiocytaire à d'autres éléments. C'est ainsi que leur existence a été prouvée dans la peau, certaines glandes endocrines, les poumons et la plèvre. (Publication de Mr. le Pr. GIRAUD, R. BERNARD, J. SENEZ et ORSINI).

4. La transformation histiocytaire.

Il est un fait remarquable, les tissus histiocytaires peuvent être formés, de novo, à partir de cellules d'un tout autre type ; c'est la transformation histiocytaire.

In vitro, l'existence d'un tel processus a bien été étudiée par CHEVREMONT.

In vivo, dans certaines conditions pathologiques, on voit cette transformation : des cellules histiocytaires peuvent dériver de lymphocytes, de fibrocytes des tissus, des fibres musculaires

et d'autres éléments cellulaires. La transformation histiocytaire et vraisemblablement la formation des cellules histiocytaires en général sont réglées par un déterminisme chimique ; c'est la choline qui est le facteur déterminant. Cette substance serait libérée au niveau même des tissus, dans certaines circonstances normales ou pathologiques.

L'origine de ces cellules peut être multiple.

- Certaines préexistent in situ ; contrairement aux polynucléaires, les cellules histiocytaires peuvent se multiplier dans les tissus où elles se trouvent.
- D'autres encore correspondent à des monocytes qui sont sortis des vaisseaux et qui prennent le type d'histiocytes ou de macrophages selon les circonstances.
- D'autres enfin peuvent se former sur place à partir de cellules ou d'éléments divers, probablement sous l'influence de substances comme la choline.

Quelque soit leur origine, il semble que les cellules histiocytaires pourraient être activées par la libération, in situ, de substance comme l'histamine.

Mais peuvent-elles se concentrer en un endroit donné de l'organisme attirées par chimiotactisme par exemple dans un foyer inflammatoire ?

Les localisations des maladies du système histiocytaire et leurs manifestations cliniques sont donc multiples. Pour déceler et situer ces affections, deux ordres d'examens doivent être pratiqués :

- 1°) Des biopsies avec étude histologique permettront de mettre en évidence des infiltrations réticulo-histiocytaires au niveau des organes atteints.
- 2°) Des examens hématologiques à la recherche d'un éventuel passage d'éléments anormaux dans le sang.

ASPECTS CLINIQUES.

La maladie de LETTERER-SIWE ou Histiocytose X aiguë ou subaiguë généralisée, étant une maladie de système, elle réalise, suivant les territoires atteints différentes formes qu'il semble difficile de schématiser. Dans un premier temps nous dresserons un tableau théorique et complet de l'affection et dans un deuxième temps nous insisterons sur quelques formes de début particulières.

Avec l'aide de très nombreuses publications consacrées à ce sujet, il est facile de dresser un tableau clinique théorique et complet de la maladie.

Cette affection touche essentiellement les nourrissons et les jeunes enfants de 0 à 2 ans, sans manifester de prédilection pour un sexe particulier.

Elle se présente sous les traits d'une maladie fébrile, aiguë, dyspnéisante, et cachectisante et est souvent prise initialement pour une maladie infectieuse classique, la fièvre manquant rarement.

Ses principaux caractères originaux sont :

1 - Une éruption de réticulides.

C'est une éruption très spéciale et caractéristique.

a) La topographie.

L'éruption présente deux zones d'élection : le tronc et le cuir chevelu.

- sur le tronc : dans les cas typiques, elle envahit les faces antérieure et postérieure. En avant thorax et abdomen, en arrière, tout le dos, de la nuque aux crêtes iliaques, sont criblés de centaines d'éléments réalisant des plages confluentes de réticulides.

L'éruption s'arrête net aux plis cruraux et axillaires, quelques éléments passant en bretelle sur les épaules.

Dans cette variété topographique, la face, le siège, les membres, les muqueuses sont respectés.

Dans d'autres variétés, les papules réticulaires peuvent siéger, soit, sur une partie du thorax ou de l'abdomen, soit, rarement, sur les membres. L'éruption peut être réduite à une vingtaine, voire à moins d'une dizaine de papules.

- Sur le cuir chevelu, l'éruption est en général moins confluyente et siège électivement dans les régions temporo-frontales et dans les plis rétro-auriculaires.

b) Les caractères de l'éruption.

Tous les éléments sont légèrement mais indiscutablement papuleux. Ils sont constitués de plusieurs types. Les deux plus fréquents sont, l'un purpurique, l'autre croûteux.

- Les éléments purpuriques sont les plus spécifiques mais ne sont pas toujours les plus nombreux : c'est une petite papule rouge vif de 2 mm de diamètre, arrondie, ne s'effaçant pas à la pression.

- Les éléments croûteux sont constitués par une croûte brunâtre, arrondie, de 1 à 3 mm de diamètre, discrètement saillante, sèche, qui s'enlève facilement. Elle laisse au dessous d'elle, une peau fine, de couleur rougeâtre qui peut ne pas s'effacer à la pression, traduction de son caractère purpurique.

- Dans les plis de flexion axillaire et cruraux, l'éruption peut prendre un aspect linéaire de 1 à 3 cm de longueur, croûteux, exubérant, tout à fait sec, l'ensemble du pli présentant souvent un caractère nettement purpurique.

- Sur le cuir chevelu, les éléments sont habituellement croûteux, arrondis, brunâtres.

Telle est l'analyse sémiologique de cette dermatose

particulière. On peut la comparer à l'aspect observé après l'enlèvement d'un enveloppement sinapisé du thorax, les grains de farine de moutarde adhérents à la peau représentant l'élément principal, brunâtre, de la dermatose de LETTERER-SIWE.

2. Un syndrome pulmonaire réticulaire.

Examinant l'enfant tranquillement dans son berceau, on constate la polypnée : 60-80 respirations par minute sont habituelles. Cette dyspnée s'accompagne de battement des ailes du nez et d'un léger tirage sus-sternal.

La cyanose est nette, s'accroissant pendant la prise du biberon ou de l'alimentation, la toux rare, parfois de caractère spasmodique mais toujours de courte durée et sans reprise.

- A l'examen, aucune différence de sonorité entre les deux hémithorax n'est perçue.

L'examen stéthacoustique est totalement négatif, du moins classiquement, pas un râle, pas un souffle, mais les surinfections sont fréquentes.

- L'examen radiologique pulmonaire :

. d'abord la radioscopie. Elle montre une diminution de transparence légère et diffuse de la presque totalité des champs pulmonaires. Cette opacité apparaît plus dense dans les régions juxta-hilaires. Le jeu diaphragmatique est très limité comme si le poumon était rigide et il l'est. L'ombre du coeur est de volume normal.

. La radiographie révèle un aspect particulier de l'image pulmonaire : c'est une diminution modérée de la transparence des poumons, donnant un aspect flou à l'ensemble des champs pulmonaires comme s'il s'agissait d'un film de mauvaise qualité ; cette opacité diffuse non homogène domine tantôt aux bases, tantôt à la partie moyenne, plus marquée dans les régions juxta-cardiaques dont elle noie les contours. Sur certains films, on constate une infinité de "microtaches" juxtaposées mais il est assez

rare de distinguer, tout au moins sur les clichés standards, des aspects bulleux, même limités : alors qu'à l'examen anatomique ils seront multiples aussi bien dans le parenchyme qu'à la surface de la plèvre. Des tomographies de face et de profil aideraient dans certaines observations, au dépistage des bulles et des cavités parenchymateuses de cette "pneumoréticulose bulleuse" (J. MARIE).

3. Une hépato-splénomégalie rarement très importante mais parfois très volumineuse, le foie et la rate pouvant descendre bien en dessous de l'ombilic, essentiellement au cours des poussées.
4. Des adénomégalias, généralement disséminées, également peu volumineuses, et découvertes d'un examen systématique. Mais parfois le volume d'un ou de plusieurs ganglions, dans un ou plusieurs territoires, attire d'emblée l'attention.
5. A ces manifestations, vient s'adjoindre avec une bonne fréquence (2/3 des cas environ d'après NEZELOF) une otite chronique, révélatrice d'une nécrose mastoïdienne, accompagnée de surinfection. Nous voudrions citer ici le cas du petit malade du Docteur PLANSON de Dijon rapporté par DEMALDENT en avril 1967 où le premier signe de l'affection qui a attiré l'attention était une otorrhée traînante bientôt suivie d'une tuméfaction mastoïdienne.

Dans notre observation, nous avons remarqué des otites récidivantes mais les radiographies de crâne étaient normales, ce qui semble être souvent le cas dans ces localisations, mais peut être ne cherche-t-on pas avec assez de minutie, par un examen radiologique plus poussé cette localisation particulière.

6. Une atteinte osseuse, bien que très fréquente, n'est pas constante. Elle peut se manifester soit par une impotence plus ou moins douloureuse d'un membre ou par une tuméfaction déformant la surface des téguments ou du cuir chevelu, soit elle peut être une découverte systématique à la suite d'une radiographie de la totalité du squelette qui sera toujours demandée.

Ainsi dans l'observation de VAN CREVELD et TER PORTEEN, le bébé âgé de 10 mois et demi, est conduit à l'examen médical "parce que la mobilisation du bras droit était limitée et douloureuse

Dans l'observation de SLWE, chez un nourrisson de un an, la moitié supérieure du tibia apparaissait gonflée, déformée et douloureuse à la pression.

Dans celle de VAN CREVELD, on constatait une bosselure légère et limitée de la boîte crânienne donnant à la palpation, une sensation de mollesse. STUCCHI signale une localisation orbitaire.

La radiographie révèle soit sur les os longs comme le fémur ou le tibia, soit sur un os plat comme le crâne, une lésion d'apparence kystique, lacunaire, à l'emporte pièce, unique ou multiple.

7. Des manifestations plus rares, le plus souvent constatées au cours de l'évolution et marquant dans la règle l'imminence d'une évolution fatale telles que un syndrome hémorragique, un syndrome oedémateux qui sont en fait exceptionnels, ou un ictère généralisé, cutanéomuqueux, de type rétentionnel, cholurique et avec selles décolorées, qui peut lui être parfois présent dès le début de l'affection. Les localisations buccales ou oculaires (à type de dégénérescence chorio-rétinienne) sont rarissimes.

8. Les examens de sang.

- L'hémogramme, contrairement à la conception qui faisait de l'anémie une des caractéristiques essentielles de la maladie, montre, du moins au début, un nombre de globules rouges normal ou très discrètement diminué. L'anémie n'apparaissant en général qu'au cours de l'évolution.

Le chiffre des leucocytes est lui aussi normal ou parfois légèrement élevé à 10.12 000 éléments. Il n'existe aucune perturbation particulière de la formule leucocytaire, parfois cependant riche en polynucléaires 70 à 80 %, ce qui traduit semble-t-il, le

plus souvent une surinfection ou est une conséquence de la corticothérapie. Une éosinophilie peut être trouvée mais elle est très inconstante. La numération des plaquettes est dans la règle normale.

Classiquement, on ne constate pas dans le sang d'éléments blastiques, soit de la série myéloïde, soit de la série lymphoïde, soit de la série réticulo-histiocytaire.

- Il n'existe pas de modifications de la crase sanguine. La V.S. est parfois accélérée. L'électrophorèse du sang semble par contre être un examen intéressant : elle peut être normale, VERON, dans sa thèse, souligne comme seule anomalie l'augmentation des gamma-globulines, ROUSSEL signale une augmentation nette des gamma-globulines alors que LE CAT, dans son observation d'une forme ictérique, rapporte l'effondrement de leur taux (entre 2,5 et 3,5), ce qui conduisit à une gamma-globulinothérapie dont l'effet semble avoir été favorable. Quant à l'immuno-électrophorèse, elle n'a été que rarement pratiquée, sa pratique systématique sera peut-être intéressante. Sont normaux également le taux des protides, des lipides et autres examens de sang et d'urine.

On pratique bien entendu un médullogramme qui est souvent normal et c'est le plus souvent l'étude histologique des prélèvements biopsiques qui affirmera le diagnostic.

X

X

X

Ainsi se présente le tableau théorique et complet de l'affection, mais il est rare que toutes les manifestations cliniques énoncées soient présentes, du moins au début. Julien MARIE, dans une publication récente (Ann. de Pédiatrie de novembre 1968), insiste sur les formes de début de la maladie. Ces types cliniques sont déterminés par les localisations tissulaires ou viscérales dont l'atteinte inaugurale correspond à la prolifération excessive et désordonnée du

conjonctif histiocyttaire réalisant 4 formes cliniques principales.

1. La forme cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson type J.MARIE
dont J. MARIE avec NORMAND, MALLET et SALET, en 1941 a donné la première description, insistant particulièrement sur l'aspect clinique, radiologique et anatomique de la localisation pulmonaire ou "pneumoréticulose bulleuse".

Cette variété clinique fut rapidement confirmée par les observations de BERNHEIM et FRANCOIS, de FONTAN et VERGER, de KEYSER (HILVERSUM), de DENYS et EGGERMONT (LOUVAIN) etc...

Elle est caractérisée par l'association :

- d'une éruption de réticulides.
- d'un syndrome pulmonaire réticulaire
- d'une apyrexie. En fait ce caractère ne semble pas constant, il n'est que rarement permanent au cours de l'évolution. L'état général est le plus souvent satisfaisant.

2. Le deuxième type répond à la forme initialement osseuse type SIWE.
Elle est rapidement complétée par l'apparition d'autres localisations. Signalons ici les observations de SIWE, VAN CREVELD et TER PORTEEN, STUCCHI et DEMALDENT.
3. La troisième forme, d'observation rare, correspond à la forme initialement ictérique, type WALGREEN. Une dizaine d'observations ont été signalées à ce jour. Elle pose de difficiles problèmes de diagnostic. Elle se traduit par :
 - un ictère généralisé cutanéomuqueux, de type rétentionnel, cholurique et avec selles décolorées.
 - par un syndrome hépato-splénique
 - par l'apparition plus ou moins tardive de réticulides cutanées ; ce sont elles qui permettent le plus souvent d'affirmer la nature de l'affection.

Signalons ici les observations de WALGREEN, ROUSSEL, LE CAT.

4. La quatrième variété, la forme aiguë, maligne, leucémiforme avec

fièvre élevée et purpura type LETTERER. Cette forme est très controversée. Nous la signalons dans le cadre de la classification clinique de J. MARIE qui d'ailleurs avoue ne l'avoir jamais observée lui-même. L'observation de LETTERER relate le cas d'un enfant de 6 mois qui présentait un purpura généralisé avec suffusion hémorragique au niveau de la cavité buccale, des adénopathies, une splénomégalie, une angine, une otite suppurée et une bronchopneumonie. Le taux des monocytes est de 8 %, donc normal. Faut-il individualiser cette forme ? Il ne le semble pas. En effet ou bien l'examen de sang et le médullogramme sont normaux et il s'agit de la forme classique que l'on a décrite qui est fébrile aiguë et cachectisante, ou bien il existe dans le sang et dans la moelle un pourcentage élevé de "cellules monocytoïdes" et il s'agit alors d'une leucose à monocyte ou d'une réticulose histiomonocytaire dans sa forme de passage en leucose.

X

X

X

Nous pourrions multiplier à l'infini le nombre de formes cliniques du fait de l'association des manifestations, de leur intensité et de l'apparition au cours de l'évolution d'atteintes de nouveaux territoires et tissus du système histiocyttaire. Pratiquement chaque observation possède une individualité clinique particulière par son allure de début ou au cours de l'évolution, par certains caractères symptomatiques, biologiques ou histologiques.

Ainsi notre observation personnelle associe une dermatose, une hépato-splénomégalie, ainsi qu'une atteinte ganglionnaire, des otites à répétition et peut-être une atteinte pulmonaire dont les signes seraient uniquement radiologiques et dont nous n'avons pas la preuve formelle.

Nous voudrions, avant de terminer ce chapitre insister sur certains points particuliers. Les idées ont beaucoup évolué au cours des années, tant au point de vue étiopathogénique, nosologique que clinique. C'est ainsi que certains symptômes considérés comme très caractéristiques de cette maladie il y a quelques années, ne semblent pas avoir l'importance qu'on leur accordait, cela peut-être en raison du début de remembrement des affections du système histiocyttaire qui a lieu depuis quelques années, des observations étiquetées maladie de LETTERER-SIWE faisant en fait partie d'un autre cadre.

GUGENHEIM, dans sa thèse en 1956 insistait sur les caractères hémorragiques et anémiques de la maladie, SWEITZER fait des hémorragies un des signes capitaux.

Mais, en accord avec VESLOT et DUPERRAT, dans très peu d'observations, nous n'avons trouvé mention d'hémorragies viscérales ou muqueuses, sauf pour ces dernières à un stade terminal. Lorsque les éléments de la crase sanguine sont étudiés, on constate qu'ils ne sont l'objet d'aucune perturbation. Seul demeure le purpura ; mais purpura bien spécial puisque fait de pétéchies papuleuses.

Quant à l'anémie, elle ne semble pas aussi fréquente qu'on l'avait signalée.

De tout temps les auteurs ont été d'accord sur la fréquence de l'atteinte cutanée dans toutes les formes de la maladie, ainsi, par exemple, GRAVELEAU, sur 28 cas de maladie de LETTERER-SIWE étiquetées comme telle, relève 22 fois une atteinte cutanée, alors qu'il n'y a que 11 fois une atteinte pulmonaire sûre.

Par contre certains symptômes qui jusque là n'avaient été que quelques fois cités, prennent dans les dernières publications une grande importance. C'est ainsi que NEZELOF fait de l'otite un des trois signes essentiels de la maladie, avec l'éruption cutanée et l'atteinte pulmonaire.

DIAGNOSTIC POSITIF.

Quelques soient les manifestations cliniques de la maladie de LETTERER-SIWE, la symptomatologie n'est pas suffisante pour assurer le diagnostic.

Dans les formes avec atteinte cutanée et pulmonaire le diagnostic est relativement plus facile à évoquer que quand l'affection se révèle soit par une localisation unique, soit par un début ictérique, soit que se pose le problème d'une lésion osseuse, crânienne en particulier.

Ceci explique la nécessité de pratiquer des examens complémentaires. Parmi ceux-ci :

- l'examen de sang, comme nous l'avons vu, n'a rien de caractéristique. L'anémie est loin d'être constante, la formule et la numération des leucocytes est variable. Cependant des modifications de la lignée réticulo-histiocytaire ont une certaine valeur. Quand l'hémogramme révèle un taux de monocytes légèrement ou moyennement supérieur à la normale, on ne peut rien affirmer. C'est seulement devant une monocytose franchement atypique que l'on peut évoquer la variété leucémiforme de l'affection dont l'individualisation est d'ailleurs fort controversée, en fait on doit plutôt semble-t-il évoquer une leucose à monocyte ou une réticulose histiomonocytaire.
- Les radiographies, qu'elles soient pulmonaires ou osseuses n'ont d'intérêt que pour détecter les localisations de la maladie mais ne permettent en aucun cas d'affirmer le diagnostic.

Deux examens seulement peuvent permettre d'affirmer le diagnostic :

- le myélogramme parfois
- et surtout les différentes biopsies.

La maladie est essentiellement caractérisée par la prolifération de volumineuses cellules de type histiocytaire en l'absence de signes histologiques de malignité.

Dans un premier temps, nous allons décrire les caractères morphologiques essentiels de ces cellules révélés par l'examen microscopique, dans le cadre général des Histiocytoses X, dans un deuxième temps, les critères qui amènent à préciser qu'il s'agit d'une Histiocytose X aiguë généralisée et dans un troisième temps, les caractères particuliers propres aux différentes localisations de cette invasion histiocytaire.

+ Il s'agit d'une Histiocytose X, parce qu'on observe une prolifération de volumineuses cellules de type histiocytaire dont les caractères morphologiques, décrits par NEZELOF sont les suivants :

1) Le noyau n'est jamais normal ; il est irrégulier, tourmenté.

Sur les coupes il apparaît soit profondément encoché, soit replié sur lui-même. Le nucléole est toujours parfaitement visible. Le réseau chromatinien n'est jamais grossier ; au contraire, il est souvent fin et régulièrement peigné. Les images de mitoses sont peu fréquentes.

2) Le cytoplasme de ces cellules, est peu chromophile. L'existence de nombreuses vacuoles, de fines granulations, d'enclaves de toute nature, mais surtout la présence fréquente d'un abondant matériel lipidique, témoignent de l'activité phagocytaire intense de ces cellules, trait assez caractéristique de la lignée histiocytaire. Ces caractères sont fréquents, mais certains d'entre eux ne sont pas constants dans toutes les formes de l'affection.

3) Des formations plasmodiales, groupant 5 à 6 noyaux, empilés les uns sur les autres, sont en quelques occasions observées. Il est difficile de dire si ces cellules proviennent de la prolifération d'un seul type cellulaire, ou si, au contraire elles naissent de la transformation, du "débauchage" des cellules histiocytaires préexistantes. Les documents histologiques

sont plutôt en faveur de la deuxième hypothèse. Aucune étude caryotypique de ces cellules n'a été encore, à notre connaissance, publiée.

A cette prolifération histiocytaire est souvent, mais non constamment associée, une infiltration leucocytaire éosinophile. Bien qu'elle soit moins caractéristique de l'affection et d'origine inconnue, cette infiltration éosinophile est souvent utile au diagnostic. Elle apparaît surtout au voisinage des zones de nécrose, et diminue au fur et à mesure que la prolifération histiocytaire vieillit et s'enrichit de lipides.

- 4) La présence de lymphocytes, de plasmocytes est comparativement beaucoup plus rare.
 - 5) L'étude au microscope électronique permettra peut-être, dans un proche avenir, d'affirmer le diagnostic sur la vue de particules tubaires particulières, à striation transversale, dans le cytoplasme de certains des histiocytes pathologiques de toutes les formes d'Histiocytose X (TURIAF J., BASSET M. et NEZELOF C.). Leur signification est encore inconnue mais leur présence semble caractéristique de l'affection dans presque toutes les localisations, en dehors peut-être des tissus où peut exister une mélonofomation car des structures quasi-identiques ont été trouvées dans les cellules de LANGERHANS de la peau et dont la signification elle aussi est inconnue.
- + Si on peut affirmer qu'il s'agit d'une histiocytose X, sur quels critères peut-on dire qu'il s'agit d'une forme aiguë disséminée ?

Comme dans toute maladie de système, la connaissance complète du dossier clinique et radiologique est très utile sinon indispensable au diagnostic.

- Il s'agit d'une histiocytose X qui touche dans l'immense majorité des cas des nourrissons et des jeunes enfants de 0 à 2 ans.

La maladie a un caractère fébrile, aigu, cachectisant.

- Les atteintes sont en général multiples et disséminées, ainsi

l'association d'une atteinte pulmonaire et cutanée avec éventuellement une otite est très caractéristique de l'affection. Plus difficiles sont les cas des formes de début, dans ces cas on demande à l'histologiste de trancher.

- Il existe certaines particularités histologiques : classiquement, d'après WALLGREN (Stade I), l'affection est caractérisée par "une invasion réticulocytaire, sans surcharge lipidique, sans éosinophilie".

Mais avec les auteurs qui se sont penchés sur ce problème, MALLORY, GREEN et FARBER, LICHTENSTEIN, DESBUQUOIS, VESLOT et DUPERRAT, GRAVELEAU, WALDO E., NELSON, NEZELOF, on peut avancer un certain nombre de postulats :

- a) Les cellules histiocytaïres non lipoïdiques, les cellules spumeuses, les infiltrations éosinophiles, peuvent se voir dans n'importe quelle forme d'Histiocytose X avec grande fréquence. Ainsi dans notre observation personnelle rappelons la présence, dans un médullogramme, de cellules spumeuses qui a fait se poser le problème d'un éventuel passage en maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.
- b) Chez un même malade, des prélèvements différents faits en même temps peuvent montrer des types histologiques différents. Ainsi sur les coupes du malade de PAQUELIN, l'os a l'aspect d'un granulome éosinophile, la peau par contre, présente une image de maladie de LETTERER-SIWE.
- c) Les lésions histologiques évoluent, en particulier la surcharge lipidique des cellules.
- d) Enfin les formes de passage viennent compliquer le problème de différenciation.

Nous reprendrons par le détail les arguments que l'on peut tirer de ces faits dans l'étude nosologique.

+ Nous allons, avant de terminer ce chapitre énoncer succinctement les caractéristiques histologiques propres à certaines localisations

- Au niveau du poumon : il existe 3 types de lésions.

a) les nodules, ce sont des granulomes dont la population cellulaire est dominée par :

- . les histiocytes : éléments les plus nombreux.
- . les éosinophiles.

Inconstamment s'y adjoignent des lymphocytes et des plasmocytes.

b) Des formations bullo-kystiques dominant dans la région sous pleurale et se creusant parfois en plein granulome, comme si elles résultaient de sa nécrose centrale (AULD).

c) Les plages de fibrose pariéto-alvéolaire.

Ce sont des territoires d'épaississement fibreux des parois alvéolaires avec souvent métaplasie pseudo-adénomateuse du revêtement.

Aux lésions élémentaires s'ajoutent des lésions vasculaires constantes : envahissement de la paroi et de la lumière vasculaire par les éléments de granulome, à la périphérie des nodules.

- Au niveau de la peau.

L'infiltrat cellulaire est situé dans le derme mais surtout dans sa portion superficielle, débordant fréquemment sur l'épiderme et le corps muqueux de Malpighi en réalisant une exocytose histiocyttaire assez prononcée.

- Au niveau du foie, on peut observer, essentiellement dans la forme ictérique

a) Une hypertrophie collagène.

b) Une rétention biliaire prédominant au niveau des canalicules biliaires.

c) Une hypertrophie kupfférienne diffuse : la majorité des cellules de KUPFFER sont nettement hypertrophiées. Certains éléments cellulaires sont bourrés de pigments biliaires. Les hépatocytes sont sensiblement normaux.

- Au niveau des ganglions lymphatiques, la prolifération histiocyttaire siège au niveau des sinus médullaires et périphériques. Les cordons sont fréquemment le siège d'une hyperplasie réticulaire.
- Au niveau des os, le diagnostic histologique est très souvent difficile avec le granulome éosinophile.
- L'atteinte de la moelle osseuse n'est pas constamment mise en évidence. Les cellules histiocytaires peuvent atteindre jusqu'à 20 ou 30 % de la formule. Parfois elles sont plus atypiques qu'au niveau des autres organes.

L'anatomie pathologique nous place au noeud du problème. Ainsi s'il semble relativement facile, dans un premier temps d'aboutir au diagnostic d'Histiocytose X, dans un deuxième temps de parler d'Histiocytose X disséminée, sauf cependant dans les formes uni ou paucisymptomatiques de début, la difficulté est grande, au point de vue histologique pur, pour dire s'il s'agit d'une forme aiguë, subaiguë ou chronique ou d'une forme de passage. Cette différenciation est capitale lorsqu'on tente d'établir un pronostic. L'étude du dossier clinique est ici capitale.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Affection de système, la maladie de LETTERER-SIWE pose d'abord des problèmes de différenciation clinique essentiellement dans les formes pauci-symptomatique de début et ensuite dans le cadre des maladies du système histiocytaire. Souvent le diagnostic n'a été fait que par l'histologiste qui lui-même peut être en face de problèmes difficiles.

Bien entendu, certains symptômes pris isolément ou s'ils dominent la scène clinique, peuvent faire évoquer de très nombreuses affections. C'est ainsi que fréquemment les lésions cutanées ont été étiquetées "eczéma" mais l'examen clinique ne semble pas avoir été très approfondi. La localisation pulmonaire fera discuter les diverses variétés de fibrose pulmonaire ainsi que les granulies d'étiologie principalement tuberculeuse ou cancéreuse. L'atteinte osseuse pose le problème des lacunes osseuses dont nous signalerons les principales ostéomyélite chronique, ostéosarcomatose, osteite tuberculeuse kystique, myélomatose, dysplasie fibreuse des os.

Quant à la variété de maladie de LETTERER-SIWE qui réalise la forme initialement ictérique, elle conduit à discuter les différentes étiologies des cirrhoses ictériques (hépatite virale, cirrhose biliaire, mucoviscidose, etc...). La ponction-biopsie du foie permettra de mieux caractériser la topographie lésionnelle et l'aspect morphologique des éléments anormaux.

Mais étant donné la dissémination des atteintes, le problème ne se pose pas souvent ainsi et c'est dans le cadre des maladies du système réticulo-endothélial ou des affections voisines que la différenciation est la plus difficile.

A) DIAGNOSTIC DIFFERENCIEL AVEC LES RETICULITES.

Les réticulites sont des affections caractérisées par une atteinte du système histiocytaire de type inflammatoire généralement d'origine infectieuse et habituellement curable.

1. Les réticulites parasitaires.

- Dans ce groupe entre le kala-azar. Quand nous sommes en présence d'une hépato-splénomégalie fébrile avec des adénopathies et une anémie progressive, les signes font un moment penser au kala-azar (thèse de BOULENGER). L'absence de Leishmania dans la moelle, la rate et les ganglions élimine le diagnostic.
- La toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né peut associer une hépato-splénomégalie, des lésions pulmonaires, cutanées maculo-papuleuses et purpuriques, des adénopathies. Mais les modifications de volume du crâne, les calcifications cérébrales, les manifestations neurologiques et surtout les réactions sérologiques éliminent le diagnostic.
- La réticulite mycosique. Elle est exceptionnelle en France.

2. Les réticulites à virus. -

Nous ne citerons que les deux principales :

- la mononucléose infectieuse. Grande valeur de la réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSOHN.
- La maladie des griffes du chat. Sa symptomatologie est bien particulière avec adénopathies satellites aux lésions cutanées.

3. Les lymphadénites communes.

Elles ne concernent en général que les ganglions d'un territoire satellite d'une infection localisée et possèdent un caractère inflammatoire.

4. Les lymphadénites spécifiques.

Nous citerons les principales :

- tuberculeuse surtout quand s'associent d'autres atteintes, en particulier pulmonaires.
- syphilitique.
- La tularémie.
- La Brucellose.

- B) Plus par tradition que par conviction nous évoquerons le problème des maladies de surcharge lipidique : les DYSLIPOÏDOSES de type GAUCHER, NIEMANN-PICK, TAY-SACHS. Les réticuloses avec surcharge lipidique ne sont pas des dyslipoiïdoses et la "lipidisation" des cellules réticulo-endothéliales se voit dans de très nombreux processus. En fait on hésite rarement entre le diagnostic de LETTERER-SIWE où l'on peut trouver exceptionnellement une lipidisation et celui de dyslipoiïdose. Les discussions nosologiques ont été souvent recopiées, mais jamais défendues véritablement depuis ROWLAND d'une part, THANNHAUSER et MAGENDANTZ de l'autre.
- C) Il est également classique d'opposer la maladie de LETTERER-SIWE aux AUTRES RETICULOSES. Le problème est mal posé. Comme le dit justement OBERLING, il serait aussi artificiel de discuter des réticuloses que des fibroses. Il existe en effet toutes les "réticuloses réactionnelles ou associées à d'autres syndromes".

Mais le problème diagnostique peut être parfois posé avec les réticuloses bénignes et des maladies proches.

- La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN qui classiquement s'oppose aux "réticuloses" proprement dites par le caractère circonscrit de ses infiltrats et l'évolution de leurs cellules vers le type épithélioïde. La biopsie osseuse y est caractéristique. Les caractères évolutifs de ces deux affections sont différents.
- L'acrodermatite érythémato-papuleuse de GIANOTTI-CROSTI. Maladie dermatologique dont les lésions cutanées ne peuvent être confondues cliniquement avec l'éruption du LETTERER-SIWE. Elles siègent en effet, essentiellement sur les membres, le cou, la face, très habituellement respectés dans l'histiocytose X. La biopsie de peau cependant peut prêter à confusion parce qu'elle objective une intense histiocytose du derme superficiel. Enfin son évolution est brève et rapidement favorable.
- Les mastocytoses et l'urticaire pigmentaire.

"La conception d'une lignée mastocytaire partant de la

cellule réticulaire primordiale justifie son intégration dans le groupe des affections du tissu réticulo-histiocytaire ("réticulose mastocytaire") (DEGOS). Maladie caractérisée par des lésions cutanées, habituellement pigmentées d'emblée : semi de taches brunes réparties sans ordre sur le tronc et les membres débordant assez souvent le cuir chevelu et le visage. Mais le caractère pathognomonique de ces taches est une turgescence urticarienne sous l'influence d'un frottement. Elles peuvent s'associer à des manifestations extracutanées, osseuses en particulier, parfois à une hépatosplénomégalie. Mais l'état général est excellent et l'évolution se fait par poussée mais est bénigne.

- Un diagnostic très délicat peut se poser avec une affection rare : le noevo-endothélion-xanthome ou histiocytose "en pastille" qui comporte rarement en fait plus d'une tumeur cutanée. Mais parfois la difficulté est très grande. Pour illustrer cette difficulté nous rapporterons un cas publié par J. MARIE et Co. en 1952 : le tableau était très évocateur d'une maladie de LETTERER-SIWE et avait été étiqueté comme tel, en effet il associait :

- une lésion de la peau faite d'une vingtaine de papules larges de 1 à 3 centimètres de diamètre, arrondies, saillantes et pigmentées, comparables à de grosses pastilles brunâtres, certaines siégeant sur le cuir chevelu.
- une lésion osseuse : réalisant un aspect géodique des métaphyses des fémurs, des tibias et du péroné gauche.
- une lésion pulmonaire : faite d'opacités macronodulaires siégeant dans les deux hémithorax et totalement latentes.
- une lésion testiculaire gauche.

La biopsie d'un élément cutané révèle la présence d'un infiltrat histiocytaire du derme à la fois superficiel et profond.

L'enfant a été suivi pendant 15 ans et les lésions ont progressivement disparu ; en 1968 il a 17 ans 1/2, est en excellent état et poursuit ses études."

D) LES AFFECTIONS MALIGNES DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL.

1. Le problème le plus difficile est celui de différencier la maladie de LETTERER-SIWE des réticuloses malignes ou réticuloses histiomonocytaires de l'enfance et des lympho-histiocytoses familiales comme le font NEZELOF et LICHTENSTEIN. Nous reviendrons longuement sur cette question dans le chapitre nosologique.
2. La maladie de Hodgkin pose des problèmes diagnostiques essentiellement dans sa forme aiguë hépato-spléno-ganglionnaire. La valeur de l'examen histologique avec la cellule de STERNBERG est considérable.
3. Le réticulo-sarcome. L'erreur de diagnostic semblait assez fréquente avec le réticulo-sarcome généralisé. Cliniquement dans les deux cas l'affection a une allure sévère avec fièvre, adénopathies, localisations osseuses et la distinction entre les métastases du réticulosarcome et la diffusion proliférative des lésions de la maladie de LETTERER-SIWE est difficile. De nombreuses hésitations sont signalées dans la littérature notamment par BERNHEIM : l'examen d'une biopsie osseuse fait par deux histologistes distingués a amené des réponses différentes : l'un parle de LETTERER-SIWE et l'autre tend à admettre le réticulo-sarcome. Cela semble tenir au fait que la distinction n'était pas faite entre maladie de LETTERER-SIWE et la réticulose histiomonocytaire qui elle pose en effet de très difficiles problèmes diagnostiques avec le réticulosarcome.

Les cellules de type histiocytaire de l'Histiocytose X ne possèdent aucun signe histologique de malignité.

E) LA LEUCOSE A MONOCYTE.

Là encore la discussion au sujet des rapports entre maladie de LETTERER-SIWE et leucose à monocytes a fait couler beaucoup d'encre. Mais avec NEZELOF nous remarquons deux faits : l'atteinte sanguine est exceptionnelle et tardive dans l'Histiocytose X aiguë

ou subaiguë généralisée et il n'existe aucune observation prouvée de maladie de LETTERER-SIWE authentique qui ait achevé son évolution dans un syndrome leucémique. Le problème peut se poser éventuellement en fin d'évolution où l'on peut trouver dans le myélogramme quelques cellules histiocytaires anormales.

Par contre dans la réticulose histiomonocytaire l'atteinte sanguine est au premier plan : anémie, présence dans le sang et dans la moelle d'un pourcentage élevé de "cellules monocytoïdes", créant des formes de passage avec les leucoses à monocyte.

La distinction formelle entre maladie de LETTERER-SIWE et Réticulose histiomonocytaire proposée par NEZELOF est là encore très séduisante.

EVOLUTION - PRONOSTIC.

Il semble que l'on manque de recul pour écrire ce chapitre. En effet au cours de ces dernières années on a assisté à un remembrement des maladies du système histiocytaire, ce qui fait que certaines observations étiquetées maladie de LETTERER-SIWE n'en étaient pas. C'est le cas essentiellement de certaines réticuloses histiomonocytaires, de certaines lymphohistiocytoses familiales, et de façon exceptionnelle de certains noevo-endothélio-xanthomes, les deux premières étant constamment mortelles et le dernier étant une affection bénigne. Le plus souvent manquent les documents précis permettant d'affirmer s'il s'agissait de telle ou telle maladie. Ainsi toute étude statistique semble actuellement difficile à faire.

Des publications récentes ont apporté quelques corrections aux affirmations classiques d'évolution quasi-constamment mortelles. Bien que l'évolution défavorable soit la plus fréquente, les guérisons sont loin d'être exceptionnelles. Le contrôle des surinfections par les antibiotiques, surtout l'administration de dérivés cortisoniques et l'emploi des antimitotiques, ont grandement amélioré le pronostic de cette affection, en freinant les poussées évolutives, et en apportant des rémissions prolongées. Sous l'effet de ces traitements la maladie qui est aiguë ou subaiguë peut prendre une allure chronique. Mais nous signalons que certains auteurs pensent à la possibilité dans certains cas d'une évolution régressive spontanée.

(I) EVOLUTION DEFAVORABLE.

C'est l'évolution classique. Elle se fait par poussées successives, chacune de ces poussées est marquée par une aggravation des manifestations pulmonaires et cutanées, et par une majoration des signes généraux. La température s'élève, la vitesse de sédimentation devient plus rapide, le chiffre des hématies s'abaisse, les modifications de la formule blanche sont plus variables. "En tout cas, il

n'existe jamais d'évolution leucémique, même si quelques cellules anormales sont trouvées, à une ultime période dans le myélogramme". (NEZELOF)

La mort survient très souvent à la suite d'une aggravation du syndrome pulmonaire, soit par asphyxie progressive due à une extension des lésions pulmonaires, mais le contrôle des surinfections par les antibiotiques a diminué la fréquence de cette manifestation, soit brutalement par la rupture d'une des bulles de la corticalité dans la plèvre ou le médiastin réalisant un pneumothorax ou un emphysème médiastinal rapidement léthal. Cependant dans quelques observations exceptionnelles, par exemple celle de KEYSER (d'Hilversum), l'enfant a guéri finalement même après avoir présenté un pneumothorax.

En outre la survenue d'un purpura, d'un ictère, d'un syndrome oedémateux marque l'imminence d'une évolution fatale.

La mort peut survenir quelques jours à plus d'un an après la découverte des premiers symptômes.

(II) Bien que les cas fatals demeurent les plus nombreux, les formes d'EVOLUTION FAVORABLE sont loin d'être exceptionnelles. Nous citerons entre autres les cas de BATSON, BERNARD, BIERMAN, COX, DEGOS, FISHER, HOLMLUND, LIGHT, WOOD, NEZELOF, ORRILD, PROUTY, ROSSIER.

Cette évolution peut se faire soit vers la stabilisation, soit vers la guérison, soit que l'on assiste au passage en une autre forme d'Histiocytose X.

A - Stabilisation.

Nous prendrons pour illustrer cette possibilité l'exemple de notre observation personnelle. Il s'agit d'une maladie de LETTERER SIWE découverte à l'âge de 1 mois et demi d'allure d'abord subaiguë, puis 7 mois après prenant une allure aiguë à l'occasion d'une poussée, et dont l'évolution s'est révélée favorable par la suite. 25 mois après le début, l'enfant va bien mais certains symptômes persistent : quelques lésions cutanées, une discrète hépatomégalie, une micropolyadénopathie généralisée et la présence au médullogramme de cellules anormales. On ne peut dire si l'enfant mourra à

l'occasion d'une nouvelle poussée, s'il guérira ou si on assistera à une transformation en une autre forme d'Histiocytose X.

Il semble dans ce cas que le traitement a joué un grand rôle.

De nombreux cas analogues sont signalés, citons les cas de LYONNET, de BLEZ, de BERNARD.

B - Guérison.

Il s'agit en général de formes subaiguës. Progressivement les symptômes diminuent puis disparaissent. Les cas sont encore peu nombreux et signalés depuis peu de temps et on manque du recul suffisant pour dire qu'il s'agit de guérison ; peut-être que le processus n'est pas éteint et que des ponctions et des biopsies répétées et multiples mettraient en évidence dans tel ou tel organe des lésions histologiques. Attendons pour savoir s'il n'existera pas de rechutes.

Nous citerons ici les cas de HADIDA où la guérison apparente se maintenait plus de 2 ans, celle d'OELSNITZ (3 ans 1/2), celle de BLEZ (8 mois).

C - Passage en une autre forme d'Histiocytose X.

Il s'agit de l'évolution la plus intéressante au point de vue théorique et nous y reviendrons dans le chapitre nosologique.

La possibilité d'un tel passage a été signalée pour la première fois en 1940 par WALLGREN puis confirmée par la suite par de nombreux auteurs. Mais souvent ceux-ci s'appuyaient sur des preuves histologiques qui en fait ne sont pas formelles.

Plus intéressants sont les cas où cliniquement le passage est indéniable. Nous citerons entre autres les cas rapportés par GILOT dans sa thèse en 1959, ceux de WEIL, MOZZICONACCI, MERITT et PAIGE et surtout celle de HOLMLUND où l'enfant en 1962 est suivi depuis 15 ans ; à 17 mois apparition d'une maladie de LETTERER-SIWE et à l'âge de 3 ans 1/2 le tableau est celui d'une maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, seule une antibiothérapie a été pratiquée. Le

passage en granulome éosinophile n'est pas signalé à notre connaissance. Il semble que ce soit la forme évolutive favorable la plus fréquente.

Il apparaît donc qu'à la faveur d'une évolution traînante, spontanée ou due au traitement, la maladie de LETTERER-SIWE puisse s'écarter du schéma de l'Histiocytose X aiguë ou subaiguë et se transforme en Histiocytose X chronique disséminée, affections possédant un pronostic différent.

Le nombre de ces cas s'accroît semble-t-il, sans cesse, et constitue un encouragement à traiter très attentivement ces maladies.

D - De plus la possible évolution favorable permet d'ouvrir un nouveau chapitre, celui des éventuelles séquelles, tenant essentiellement à des localisations malencontreuses.

- Répercussion fonctionnelle d'atteintes rachidiennes ou des os de la base du crâne.
- Retard statuo-pondéral, pubertaire.
- Séquelles sensorielles (surdité, cécité).
- Déformations squelettiques plus ou moins apparentes (HOLMLUND).

(III) PRONOSTIC.

Le caractère malin de l'affection est admis (par définition Histiocytose X aiguë) mais ceci est nuancé actuellement par l'adjonction du terme subaiguë.

Citons d'abord quelques chiffres, en tenant compte qu'il ne s'agit pas que de maladies de LETTERER-SIWE, comme nous l'avons vu.

Dans la statistique de GRAVELEAU en 1960, sur 41 cas survenus avant un an, 12 cas peuvent être considérés comme guéris ou stabilisés. Par contre dans celle de BERNARD en 1961, sur 70 cas, un seul malade est stabilisé après 2 ans.

Ces résultats sont fort contradictoires.

Beaucoup d'observations sont inutilisables car elles ne possèdent pas un recul suffisant pour juger de l'évolution d'une

maladie qui peut parfois s'étendre sur de nombreuses années.

Les travaux consacrés à ce sujet sont peu nombreux : AVERY en 1957, GRAVELEAU en 1960, BERNARD et ROUSSEL en 1961 et NEZELOF en 1963 et 1966. Il était couramment admis que la maladie de LETTERER-SIWE est une maladie sinon constamment maligne, du moins très grave. Cette affirmation est formulée à postériori car le pronostic est difficile à établir et l'évolution, en outre, semble de moins en moins fréquemment défavorable.

Mais comme le dit NEZELOF "seuls les éléments présents à la période initiale doivent être retenus pour juger du pronostic". Et c'est difficile ; tous les auteurs sont d'accord pour dire que l'évolution de la maladie est pleine de surprise, par exemple telle affection semblant très aiguë guérira, certaines localisations osseuses disparaissent spontanément en quelques semaines, tandis que d'autres se prolongent sur plusieurs années sans changement radiologique appréciable. L'aspect des lésions radiologiques, le type des lésions histologiques, en particulier l'abondance des anomalies nucléaires, le sexe, la fièvre, l'étendue des lésions osseuses, la présence d'adénopathies volumineuses, l'importance de l'hépto-splénomégalie, l'existence d'une éosinophilie sanguine ne semblent pas avoir de signification pronostique.

En revanche doivent être considérés comme des signes fâcheux :

- l'âge de début : "plus le malade est jeune, plus l'affection est sévère et s'exprime complètement". Mais cette règle souffre des exceptions : une maladie de LETTERER-SIWE apparue dans les premières semaines de la vie peut guérir cependant, compte tenu de cette remarque, on peut dire que l'âge du malade fournit une base solide au pronostic.
- Le caractère purpurique de l'éruption cutanée (BATSON, VERON).
- L'étendue des lésions pulmonaires, la survenue d'un pneumothorax, l'apparition d'un ictère (GRAVELEAU, WALLGREN).
- L'aggravation progressive de l'anémie (AVERY).

- L'apparition d'une leucopénie inférieure à 3 000 (GUIZETTI).
- La découverte dans le myélogramme de quelques cellules histiocytaï-res anormales (FALK, NEZELOF).

Par contre, les formes à début très progressif, en particulier cutanéopulmonaire ont un meilleur pronostic.

Mais ces critères ne sont pas formels, ainsi dans notre observation personnelle qui est stabilisée après 25 mois d'évolution, l'âge de début (1 mois et demi), le caractère purpurique, et la présence dans le myélogramme de cellules anormales a fait porter un pronostic fâcheux.

Donc il semble, aujourd'hui, très aléatoire de porter un pronostic devant tel ou tel tableau clinique. Espérons que des progrès seront bientôt faits sur ce point.

TRAITEMENT.

Nous ne sommes plus désarmés devant une maladie de LETTERER-SIWE, et le nombre des cas d'évolution favorable s'accroît semble-t-il sans cesse, et constitue un encouragement à traiter attentivement ces maladies.

L'incidence nosologique de la thérapeutique est telle qu'en 1959, GILOT a donné à sa thèse le titre suivant : "Essai d'unification pathogénique des maladies de LETTERER-SIWE, HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et du granulome éosinophile, grâce à l'aspect nouveau que leur a donné la corticothérapie". Cela met en évidence que sous l'influence du traitement la maladie peut prendre une allure chronique et verser progressivement vers la forme suivante d'histiocytose X.

Trois ordres de thérapeutiques sont à envisager :

- le traitement symptomatique
- la corticothérapie
- les antimitotiques.

A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.

1. Les antibiotiques.

Ils possèdent un rôle capital et sont à l'origine de nombreuses survies. En effet ils permettent de contrôler les surinfections et de passer certains caps difficiles. Ils luttent en particulier contre les surinfections pulmonaires et les otites.

2. Les perfusions sanguines.

Permettent de compenser l'anémie et d'éventuels syndromes hémorragiques survenant en fin d'évolution.

3. L'oxygénothérapie.

Rend de grands services lorsque le syndrome pulmonaire est intense.

4. La gamma-globulinothérapie.

- Soit en tant que complément des antibiotiques dans les surinfections.
- Soit dans certaines formes comme celle de LE CAT où on note un effondrement des gamma-globulines à l'électrophorèse sanguine ; cette thérapeutique associée à une cortico-antibiothérapie a paru efficace pour franchir le stade initial particulièrement grave de la maladie.

B. LES CORTICOÏDES.

"Les corticoïdes constituent une arme efficace. Il est bien évident qu'ils ne guérissent pas l'Histiocytose X, mais ils atténuent et espacent les poussées évolutives et ont ainsi sauvé la vie de nombreux malades" (NEZELOF).

- La prednisone est le dérivé le plus souvent employé (FREUD, LEMARIEY, MENGIS, PARKER et LICHTENSTEIN, DUPERRAT, NEZELOF, MARIE), sous forme essentiellement de cortancyl.
- Mais certains préfèrent la prednisolone (PRICE, notre observation personnelle).
- Le phosphate de bêta-méthasone a également été utilisé (J. MARIE), mais il est moins maniable.

La conduite thérapeutique est différente suivant les auteurs.

- Pour J. MARIE : il y a d'abord un traitement d'attaque par exemple cortancyl 3 mg/kg par jour, médication prolongée pendant plusieurs mois, puis diminution progressive (par exemple, ce que nous avons fait, dans notre cas, diminution de 1 mg de la dose totale un jour sur deux).
- Pour NEZELOF, l'évaluation des doses est fondée sur l'évolutivité de la maladie. Il est en revanche plus difficile de préciser la durée et l'arrêt du traitement. Il semble raisonnable de préconiser un traitement léger, mais permanent, afin d'atteindre l'âge de 2 ans, 2 ans et demi, période à laquelle la maladie perd une grande partie de son agressivité.

Bien entendu, l'enfant est à un régime désodé pendant toute la durée du traitement et reçoit du potassium.

C. LES ANTIMITOTIQUES.

Leur emploi a été particulièrement étudié par les anglosaxons (BEIER, SHARP, PRICE) et en France par ROSSIER, BARON, MARIE et a fait l'objet d'une thèse en 1967 (BENYAYER).

1. Le chlorambucyl (acide p. 2 (chloro-éthyl) aminophénylbutyrique) ou CHLORAMINOPHENE, antimitotique actuellement bien toléré, actif par voie buccale, à la dose de 0,1 mg à 0,2 mg par kg de poids et par jour. En fait rarement utilisé.
2. La leurocristine (sulfate de vincristine) ou ONCOVIN, actif par voie intra-veineuse à la dose de 0,10 mg/kg par semaine. La tolérance est relativement bonne. A signaler la possibilité de troubles secondaires d'ordre neurologique (diminution des réflexes ortho-tendineux, douleurs névritiques, paresthésies) et d'ordre digestif (essentiellement constipation), parfois une alopecie. Il est très bien supporté au point de vue hématopoïétique.
3. La vincaléucoblastine ou sulfate de vinblastine ou VELBÉ qui remplace de plus en plus les autres antimitotiques. Elle sera prescrite en injection strictement intra-veineuse, lente, dans la tubulure d'une perfusion de sérum physiologique, à des doses variant suivant les auteurs de 0,10 à 0,50 mg par kg de façon hebdomadaire ou tous les 15 jours, voire même une fois par mois. Dans notre cas injection hebdomadaire de 0,30 mg/kg de poids.

Cet antimitotique semble mieux supporté que l'oncovin, si la leucopénie est plus fréquente, les autres effets secondaires le sont moins. Dans notre cas, nous avons constaté une baisse de l'état général pendant les 24 heures suivant l'injection, des épisodes de sudation anormale, une alopecie nette qui s'est réparée d'elle-même sous traitement, et une seule fois alors que l'enfant reçoit du Velbé depuis 14 mois, un chiffre de globules blancs égal à 3 000.

On peut, comme le fait J. MARIE, associer un traitement recalcifiant (calcium et vitamine D) lorsque les lésions osseuses sont importantes.

Bien tentendu au cours du traitement antimitotique on pratique une N.F. hebdomadaire pour surveiller les différentes lignées sanguines en particulier le chiffre des leucocytes.

D. ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES.

- On peut ou bien employer les corticoïdes seuls comme le conseille NEZELOF
- ou bien les antimitotiques seuls (par exemple SHARP utilise le Velbé seul).
- mais actuellement la plupart des auteurs associent corticoïdes et antimitotiques avec en particulier l'association prednisone-vincalécoblastine (J. MARIE).

Nous avons employé l'association prednisolone-leucovorine puis prednisolone-vincalécoblastine et enfin vincalécoblastine seule.

On doit reconnaître que depuis quelques années, l'évolution de la maladie de LETTERER-SIWE a changé et ce changement correspond à l'apparition des corticoïdes d'abord puis des antimitotiques. Cela constitue un encouragement à traiter très attentivement ces maladies.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le traitement a modifié le pronostic. Si l'accord est fait pour admettre le rôle des corticoïdes, certains auteurs comme NEZELOF amènent une restriction à l'emploi des antimitotiques : "si ces drogues possèdent une réelle efficacité sur les accès évolutifs et sur le développement local d'un foyer, en revanche leur administration prolongée est souvent marquée par des accidents secondaires (anémie, infections diverses)". PRICE et SELIGNAN, chez un nourrisson de 4 mois notent qu'une amélioration n'a été obtenue qu'après adjonction au Velbé de prednisolone,

BEIER et Co., ROSSIER et Co., BENYAYER, J. MARIE ont signalé ces dernières années des améliorations remarquables de maladie de LETTERER-SIWE traitées par la vincalécoblastine.

Dans notre cas personnel, l'adjonction aux corticoïdes de vincaléucoblastine semble avoir eu un effet très favorable et à un moment de l'évolution, l'espacement des injections a été suivi d'une augmentation des symptômes.

ETIOPATHOGENIE.

L'étiologie de cette maladie est totalement ignorée. Quelques observations disparates ont fait évoquer une maladie familiale et les derniers travaux ont fait penser qu'il pouvait s'agir d'une maladie virale, mais rien n'est définitif.

- La fréquence est difficile à apprécier du fait du remembrement actuel des maladies du système histiocytaire. Mais cette affection semble plus fréquente qu'on l'avait cru.

- Nous reverrons dans la suite de cette étude l'importance primordiale de l'âge. La presque totalité des observations valables se rapportent à des enfants de 3 à 18 mois. Cependant le jeune malade présenté par BOULENGER comme maladie de LETTERER-SIWE a 11 ans au début de sa maladie. Ce même auteur relève dans la littérature 3 cas entre 3 et 6 ans. Mais au-dessus de deux ans, il ne s'agit souvent que de cas atypiques intermédiaires avec d'autres histiocytoses, maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN en particulier.

- Garçons et filles sont également touchés.

Des observations récentes d'histiocytose aiguë généralisée, confirmées par autopsie, ont été signalées aussi bien chez le nouveau-né (AUNQUIST), que chez de grands enfants et chez des adultes (GOLDNER, TAYLOR).

- Une série d'observations mettent en évidence la possibilité d'une maladie familiale (FOLK dénombre jusqu'à 4 cas probables dans la même fratrie).

L'affection a été observée chez des jumeaux. BIERMAN rapporte l'histoire de jumeaux univitellins qui font ensemble la maladie, BECKER celle de deux jumeaux bivitellins et LAUSECKER, HOMINGAN dans les mêmes circonstances n'ont pas précisé si les jumeaux étaient

bivitellins. Dans d'autres cas, un seul jumeau est malade, l'autre indemne. D'après NEZELOF, il semble que ces formes familiales appartiennent non pas aux Histiocytoses X mais à la lympho-histiocytose familiale. Nous reviendrons sur ce problème.

Dans les premières observations les auteurs essayent d'étayer l'hypothèse d'une origine infectieuse. Ils arrivent parfois à retenir l'existence d'une angine, d'une atteinte de l'oreille moyenne, précèdent souvent de plusieurs semaines le début apparent de la maladie. Ces manifestations sont d'une trop grande banalité pour pouvoir être prises en considération.

- Mais de récents travaux effectués par TURIAP J., BASSET M. et NEZELOF C. donnent depuis 1965 une orientation nouvelle aux recherches étiopathogéniques. Ces auteurs ont mis en évidence, par l'étude au microscope électronique, la présence de particules tubaires à striation transversale dans le cytoplasme d'histiocytes pathologiques au sein de prélèvements pulmonaires, osseux et cutané faits par biopsie de divers cas d'histiocytose X. Cette découverte présente un double intérêt :

- nosologique sur lequel nous reviendrons
- et étiologique, en effet elle relance le problème non encore résolu de l'étiologie des histiocytoses X en général et de la maladie de LETTERER-SIWE en particulier.

BASSET et NEZELOF, à propos d'un matériel d'étude de 21 observations d'Histiocytose X, dont 6 maladies de LETTERER-SIWE, ont résumé les constatations qu'ils ont faites dans un article récent (janvier 1969). Ces faits ont été confirmés tant en France qu'à l'étranger (BEUKELAAR, CHRETIEN, SCHONGUT, CANCELLA).

A. Dans la totalité des cas rapportés, l'examen en microscopie électronique a mis en évidence des structures intracytoplasmiques dont les caractères sont les suivants :

1. Elles se présentent sous l'apparence de profils de filaments, de longueur et de disposition variables, mais possédant un certain

nombre de caractères morphologiques assez constants :

- la forme allongée
- l'épaisseur régulière de 420 Å
- le caractère symétrique de cette structure.

Elle est faite d'un axe central, opaque aux électrons, épais de 100 Å, entouré d'un espace clair de 120 Å. Assurant la limite de cet espace clair, la paroi externe, épaisse de 50 Å est constituée à son tour, de deux couches opaques aux électrons, l'externe étant habituellement plus dense que l'interne.

- la présence d'une striation transversale de 100 à 120 Å de périodicité.

2. En dehors de ces caractères structuraux personnels et originaux, ces profils sont caractérisés par :

- leur siège essentiellement intracytoplasmique
- les rapports étroits contractés avec les structures membranaires de la cellule ; ce trait peut être donné pour caractéristique.

3. Si le siège intracytoplasmique, propre à une variété cellulaire, les caractères structuraux et dimensionnels de ces structures, l'intimité des contacts avec les structures membranaires de la cellule, apparaissent constants d'une observation à l'autre, d'une cellule à l'autre, en revanche les caractères suivants apparaissent plus variables.

- L'abondance de ces profils varie. Le plus souvent, seules quelques unités sont visibles.
- Les dimensions longitudinales sont variables.
- Ces profils apparaissent tantôt rectilignes, tantôt incurvés, tantôt flexueux. Des images de branchement, de division sont assez souvent visibles.
- Le siège de ces structures dans la surface cytoplasmique n'obéit à aucune règle.

La disposition spatiale de ces structures est assez difficile à préciser, mais on peut penser qu'il ne s'agit pas de tubes, mais

plus vraisemblablement de structures rubanées. La nature chimique de ces structures n'est pas établie, mais elles ont une forte teneur en lipides.

- B. Il est possible de cultiver "in vitro" ces cellules et d'y retrouver les structures intracytoplasmiques qui viennent d'être décrites. Celles-ci se développent sous l'apparence de cellules fusiformes, quelques unes conservent au microscope optique les particularités nucléaires des cellules originelles. La présence de polycaryocytes est le fait le plus remarquable. La durée de vie de ces cultures n'est pas indéfinie, cependant, des structures typiques ont pu être retrouvées 3 mois après l'explantation.
- C. L'ultracentrifugation n'a été d'aucun secours.
- D. Toutes les tentatives de passage, les essais d'inoculation ont donné des résultats constamment négatifs.

Ces constatations appellent un certain nombre de remarques :

- L'histiocytose X ne possède pas l'exclusivité de ces structures. Des profils ultrastructuraux très voisins ont été découverts dans les cellules de LANGERHANS de la peau (BIRBECK et BREATHNACH). Ils ont été considérés comme caractéristiques de cette variété cellulaire et nommés à ce titre "langerhans granules" ou "langerhans bodies".

L'origine et la fonction des cellules de LANGERHANS demeurent discutées. Considérées soit comme des cellules neuro-hormonales, ou neuro-sensitives, soit comme des éléments appartenant à la lignée mélanocytaire, la nature et la signification des "corps de Langerhans" sont l'objet de controverses, qui n'apportent aucune aide au problème de l'histiocytose X.

- La nature de ces structures cytoplasmique n'est pas établie. En particulier, la présence ou l'absence d'acides ribonucléiques doit être précisée. Cependant, il est vraisemblable que ces

structures renferment, outre leur base protéique, un fort constituant lipidique. En outre, l'aspect inframicroscopique évoque un agencement moléculaire spécial, une cristallisation lipo-protéique originale.

Les liens intimes que contractent ces structures avec les membranes, la fréquence des images d'invagination de la membrane cytoplasmique, la ressemblance de certaines structures avec les desmosomes, leur constitution lipo-protéique, invitent à voir dans ces profils des phénomènes de membranes.

Les structures lamellaires et filamenteuses de l'histiocytose X et des cellules de LANGERHANS, pourraient représenter un produit de sécrétion susceptible de se dissoudre et de disparaître dès qu'il a quitté la cellule.

Ces données, en raison de leur imprécision et leur côté parfois contradictoires, aident peu à éclairer l'étiologie de l'histiocytose X. Là encore, seules des hypothèses peuvent être avancées.

A. L'histiocytose X est-elle une maladie de système, une réticulose à cellules de Langerhans ? Il existe certes des lésions cutanées dans l'histiocytose X aiguë ou maladie de LETTERER-SIWE, mais à vrai dire, les localisations lésionnelles les plus fréquentes concernent les os, le poumon, tissus dans lesquels il n'a jamais été observé normalement de cellules de Langerhans.

De plus, l'essaimage et la prolifération à distance spontanément réversible de cellules hautement spécialisées, très probablement non tumorales, ne constituent pas, dans l'état actuel de nos connaissances, une hypothèse acceptable. Il semblerait moins déraisonnable d'admettre une ressemblance fortuite entre ces deux variétés cellulaires.

B. L'histiocytose X est-elle une maladie parasitaire ? Dans cette hypothèse, les structures découvertes en microscopie électronique pourraient représenter soit l'agent infectieux, soit plus probablement

des produits de synthèse protido-lipidiques, liés à sa présence.

Bien qu'il n'existe pas de notion d'épidémie, de contagiosité, de transmission verticale, le caractère granulomateux des lésions, l'évolution irrégulière de la maladie, la fréquence des suppurations otitiques, la guérison spontanée ou presque de quelques localisations, l'apparition de polycaryocytes en culture sur explants, semblent en faveur d'une origine infectieuse.

La responsabilité d'un virus fut la première hypothèse envisagée. Celle-ci n'a pu, jusqu'ici, recevoir, un début de confirmation. Malgré quelques ressemblances grossières avec certains virus du groupe myxovirus, on ne connaît aucun virus, aucun mycoplasme possédant une structure semblable. En outre, toutes les tentatives d'inoculation à l'animal, tous les essais de culture, de passage sur de nombreuses variétés cellulaires sont demeurées jusqu'ici négatives.

Ces échecs répétés n'écartent pas cependant, ni formellement, ni définitivement, la responsabilité d'un agent infectieux. Celui-ci peut être masqué, incomplet et impossible à isoler avec nos techniques actuelles. Les caractères ultrastructuraux des profils présents dans le cytoplasme des cellules histiocytaires représenteraient dans cette hypothèse, non pas l'agent infectieux, mais des édifices lipo-protéiques, provoqués par sa présence. Des structures présentant quelques analogies de forme et de lien au réticulum endoplasmique rugueux, avec celles de l'histiocytose X ont été vues dans le cytoplasme de cellules infectées par le virus rabique, le virus Yaba (de HARVEN), le virus de Shope (SCHERRER).

Il ne s'agit là que d'analogies morphologiques grossières. Elles n'ont aucune valeur démonstrative, mais invitent à ne pas abandonner cette voie de recherche.

- . C. L'histiocytose X est-elle une thésaurismose ? Elle serait caractérisée par l'accumulation intra-cytoplasmique de molécules lipoprotéiques particulières, dont la cristallisation conduirait aux images décrites. Adopter cette attitude, c'est reprendre une position ancienne et

ranger de nouveau l'histiocytose X et plus particulièrement la xanthomatose de HAND SCHULLER CHRISTIAN, parmi les dyslipoiïdoses. Le caractère stéréotypé des cristallisations intracytoplasmiques donne à penser que les molécules stockées posséderaient une structure physique et une composition chimique originales. Mais on sait que les analyses biochimiques (THANNHAUSER) ont au contraire montré que les lipides présents dans la maladie de HAND SCHULLER CHRISTIAN, ne s'individualisaient pas par une formule particulière et étaient représentés par du cholestérol, des graisses neutres. C'est sur la foi de ces analyses que l'histiocytose X xanthomateuse a été distraite du cadre des dyslipoiïdoses.

Peut-être ces investigations sont-elles à reprendre ?

ETUDE NOSOLOGIQUE.

Il y a environ 30 ans, la maladie de LETTERER-SIWE, aussitôt individualisée, faisait l'objet de rapprochements avec d'autres affections fort dissemblables, tant au point de vue clinique qu'évolutif. Récemment, elle a été dissociée de maladies possédant pourtant beaucoup de points communs avec elle. A chaque étape de son histoire, les auteurs ont buté sur des difficultés nosologiques considérables, ce fait étant prouvé par une terminologie excessivement riche et variée. C'est l'un des chapitres les plus confus de la pathologie, qui a fait couler beaucoup d'encre ; nous allons essayer, à la lumière des travaux récents de classer les faits.

Cette maladie si complexe nous a posé essentiellement deux ordres de problèmes :

- Il est actuellement admis que la maladie de LETTERER-SIWE rentre dans le cadre des Histiocytoses X. Qu'est-ce que l'Histiocytose X ? Comment en est-on arrivé à rapprocher des maladies paraissant si différentes ? Quelles sont les conceptions actuelles sur cette entité clinique ?
- Le second problème est celui des rapports entre la maladie de LETTERER-SIWE et les réticuloses malignes. Il s'est un peu éclairci au cours de ces dernières années grâce à une évolution plus prolongée de l'affection due au traitement. Cette différenciation est malheureusement basée au départ sur l'allure évolutive et NEZELOF a eu le grand mérite de les séparer sur des critères cliniques et histologiques.

I. Pratiquement tous les auteurs sont actuellement d'accord pour faire entrer la maladie de LETTERER-SIWE dans LE CADRE DES HISTIOCYTOSSES X.

A.- Définition de l'Histiocytose X.

On désigne sous le nom d'Histiocytose X (ou de termes synonymes tels que Réticulose X, maladie granulomateuse histiocytaire ou Histiocytose idiopathique) une maladie de système, tantôt diffuse, tantôt localisée, frappant exclusivement le tissu réticulo-histiocytaire, d'étiologie inconnue, caractérisée par un grand polymorphisme clinique et par une évolution incertaine.

Cet "X" semble avoir rencontré beaucoup de faveur auprès de certains, bien qu'il n'apporte aucune précision, ni sur la nature, ni sur le déterminisme de la maladie et qu'il extériorise simplement l'aveu de notre ignorance.

Ce terme proposé en 1953 par LICHTENSTEIN, recouvre classiquement trois affections connues cliniquement depuis longtemps : la maladie de LETTERER-SIWE, la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et le granulome éosinophile des os.

- La maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ou xanthomatose cranio-hypophysaire est caractérisée cliniquement par une triade rarement au complet : diabète insipide, exophtalmie et lacune crâniennes, touchant essentiellement les sujets de 2 à 6 ans. Son évolution est variable mais elle est classiquement considérée comme favorable dans les 2/3 des cas.
- Le granulome éosinophile solitaire ou multiple est caractérisé par une tumeur osseuse ou par la découverte à l'examen radiologique de lésions osseuses. Il atteint le plus souvent l'adolescent. Son évolution, dans sa forme pure, est relativement bénigne.

Comment a-t-on pu rapprocher des affections qui à priori paraissent cliniquement si dissimilaires ?

B.- Les facteurs d'unification.

De nombreux auteurs depuis 1940 avec WALLGREN, SCHAFFER, MALLORY, THANNHAUSER, troublés par l'apparition successive dans le temps chez un même malade d'une maladie de LETTERER-SIWE, d'une maladie

de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, d'un granulome éosinophile, ont pensé que ces affections, malgré leur dissemblance clinique étaient apparentées et qu'elles représentaient l'expression différente d'une même maladie touchant le tissu réticulo-histiocytaire et baptisée un peu plus tard Histiocytose X par LICHTENSTEIN (1953). Ces idées ont fait leur chemin et actuellement ne sont plus guère discutées. Le dernier plaidoyer en faveur de la diversité de ces maladies est dû à SACREZ et l'école de Strasbourg il y a quelques années mais n'a pas été repris depuis.

1 - Arguments cliniques.

Nombreuses sont les observations dans lesquelles il existe une association symptomatique et des formes de passage et de transition entre chacune de ces trois affections. Toutes les combinaisons sont possibles mais le passage de maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN en maladie de LETTERER-SIWE semble très exceptionnel (ATTIG et SCIENTI) et le passage de maladie de LETTERER-SIWE en granulome éosinophile n'est pas signalé cliniquement à notre connaissance.

Au fur et à mesure des découvertes de nouveaux cas, les noms de LETTERER-SIWE, de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et de granulome éosinophile ne suffisent plus, ou bien les auteurs sont embarrassés pour faire entrer leur propre cas dans la nomenclature. GRAVELEAU en 1960, après avoir étudié 139 observations d'Histiocytose X, conclut que :

- aucun symptôme n'est l'apanage d'une forme.
- l'évolution même ne permet pas de trancher.

De plus depuis quelques années, le traitement semble plus efficace et, du fait des survies plus longues, cela permet l'observation de plus en plus fréquente de formes de passage.

Ainsi, même cliniquement, la parenté entre ces trois affections, du fait des formes de passage, semble nette.

2 - Arguments histologiques.

La parenté semble là encore plus évidente. L'intrication et la succession des phénomènes a permis de schématiser les aspects anatomiques réalisés en 4 stades successifs (WALLGREN et ENGELBRETH et Co.) :

- "Le stade I, phase proliférative, de prolifération réticulo-histiocytaire sans surcharge lipidique ni éosinophilie : ce serait l'aspect caractéristique de la maladie de LETTERER-SIWE.
- Le stade II, phase granulomateuse, où un granulome fait de cellules éosinophiles, de cellules géantes et éventuellement d'autres éléments (lymphocytes, polynucléaires), s'ajoute à la prolifération histiocytaire proprement dite : c'est la formule cytologique du granulome éosinophile.
- Au stade III, phase xanthomateuse, les cellules géantes se chargent de lipides et forment les cellules spumeuses de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.
- Au stade IV, phase fibreuse, une néoformation fibro-conjonctive représente un aspect de guérison".

Les observations où la succession des stades a pu être suivie sont exceptionnelles, du fait peut-être que l'évolution est fréquemment mortelle dans le LETTERER-SIWE. Mais la thérapeutique modifie cette donnée. Ajoutons que cliniquement le passage de maladie de LETTERER-SIWE en granulome éosinophile n'est pas signalé.

L'individualisation de ces stades est séduisante mais actuellement, comme nous l'avons vu dans le diagnostic positif, le caractère histologique des lésions ne peut trancher de façon formelle : on peut trouver dans n'importe quelle forme d'Histiocytose X les aspects décrits par WALLGREN dans ses différents stades. Comme le dit GRAVELEAU, "l'examen histologique démontre à l'évidence l'absence de spécificité de certaines lésions pour l'un ou l'autre groupe.

Cependant comme le dit NEZELOF, les stades n'étant considérés qu'en tant que périodes évolutives "dans l'ensemble, il demeure vrai, que l'image histologique est un reflet assez exact du rythme évolutif de l'affection. Les aspects purement histiocytaires ou granulomateux, caractérisent même, à une période tardive, des poussées évolutives parfois terminales, les formules xanthomateuses et xantho-granulomateuses, témoignent de formes quiescentes."

3. Arguments tirés de l'étude au microscope électronique.

L'apport du microscope électronique est considérable à l'unification des Histiocytoses X. Depuis 1965 les travaux de TURIAF, BASSET et NEZELOF ont convaincu les derniers sceptiques. La présence, dans des cellules histiocytaires de tissu pathologique des trois maladies, de structures inframicroscopiques originales à l'Histiocytose X, si jusqu'à maintenant n'a pas permis de trouver l'étiologie de l'affection, du moins en a-t-elle confirmé l'unité.

C'est ainsi que parti de 3 maladies qui semblaient fort distinctes, et dont l'unification n'a pas été acceptée facilement au début, on arrive à ne plus pouvoir les individualiser de façon formelle dans le cadre des Histiocytoses X. Aussi une nouvelle classification clinique s'impose.

C.- Nouvelle classification clinique (d'après NEZELOF) on distingue :

1. L'Histiocytose localisée : le granulome éosinophile de l'os.

Du fait des notions nouvelles, la prudence est de rigueur :

- recherche attentive d'autres localisations osseuses et éventuellement viscérales.
- surveillance prolongée.

2. Les formes disséminées de l'Histiocytose X.

a) L'Histiocytose X aiguë ou subaiguë généralisée
ou maladie de LETTERER-SIWE.

b) L'Histiocytose X chronique disséminée

- Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN quand sont présents

au moins deux éléments de la triade caractéristique.

- Histiocytose xanthomateuse chronique disséminée quand manquent au moins deux signes essentiels.

En plus des symptômes de la triade d'autres déterminations viscérales sont habituellement observées.

3 - A côté de ces formes disséminées, voire généralisées, les travaux récents ont signalé la possibilité d'atteintes monoviscérales chroniques.

Rarement isolées, le plus souvent dominantes.

- a) Histiocytose pulmonaire idiopathique ou granulome éosinophile pulmonaire.
- b) les localisations ganglionnaires dominantes
- c) les localisations hépatiques dominantes
- d) les localisations ophtalmologiques rarement isolées cependant.
- e) les localisations génitales et anales de l'Histiocytose X.

Mais au terme de cette étude deux problèmes demeurent en suspend :

- l'un est théorique : pourquoi l'Histiocytose X aiguë généralisée qui touche essentiellement le nourrisson et le jeune enfant a-t-elle une évolution fréquemment mortelle alors que les autres Histiocytoses ont un meilleur pronostic ? Nous citerons ici la théorie de DE GRACIANSKY : l'Histiocytose "peut être interprétée comme la conséquence du réveil de la fonction cytopoïétique des cellules réticulo-endothéliales", l'âge influant vraisemblablement sur les modalités de la cytopoïèse, les formes les plus malignes seraient d'autant plus fréquentes que l'âge des malades est moins avancé.

Il semblerait intéressant de rechercher la solution de ce problème, peut-être est-elle d'ordre métabolique ?

- L'autre est pratique : il est très important au point de vue pronostique de différencier maladie de LETTERER-SIWE et Histiocytose X chronique. En général la clinique tranche, mais certaines

formes sont à cheval entre les deux et le problème est très difficile. On peut cependant à priori estimer, si aucune poussée aiguë ne survient, celle-ci étant imprévisible, que vu le caractère dynamique général de l'affection, l'évolution se fera dans le sens de l'Histiocytose X chronique.

II.- Si l'appartenance de la maladie de LETTERER-SIWE à l'Histiocytose X est admise par tous les auteurs, le problème qui nous a le plus embarrassé est celui de SES RAPPORTS AVEC LES RETICULOSES MALIGNES et la LYMPHO-HISTIOCYTOSE FAMILIALE.

La maladie de LETTERER-SIWE était considérée, à tort, comme constamment fatale et était rangée dans le groupe confus des réticuloses malignes. De nombreuses publications contradictoires ont essayé de rapprocher ou au contraire, de distinguer cette maladie des autres réticulopathies connues dans l'enfance.

Les idées ont bien changé depuis CAZAL qui en 1946 faisait de la maladie de LETTERER-SIWE une forme clinique des "réticuloses histiomonocytaires", dont la définition était la suivante : "Affections caractérisées par une prolifération excessive et désordonnée des cellules réticulaires ou des histiocytes. Les histiocytes peuvent rester sur place ou passer dans le sang en se transformant en leurs équivalents sanguins, les monocytes".

La réticulose histiomonocytaire était alors une grande entité clinique comprenant :

- outre la maladie de LETTERER-SIWE, forme du nourrisson
- les "réticuloses leucémiques", c'est-à-dire les formes "réticulémiques" (leucémies réticulo-endothéliales de LUPU et BRAUNER) et certaines leucémies à monocyte (du type SCHILLING et non des types NAEGELI et MARCHAL).
- enfin des observations décrites sous d'autres noms, en général considérées comme "formes atypiques" de granulomatose ou de sarcomes mésenchymateux.

Par la suite, les auteurs semblent adopter cette classification, employant indifféremment les termes de maladie de LETTERER-SIWI et de réticulose histiomonocytaire. Puis suit une période de grande confusion, dès qu'une affection du système réticulo-endothélial ne semble pas entrer dans un cadre préétabli, on assiste le plus souvent à la création d'un terme nouveau insistant sur des critères soit cliniques, soit évolutifs, soit histologiques.

La différenciation formelle est préconisée entre autres par LICHTENSTEIN en 1964 et par NEZELOF (1963 et 1964). Ce dernier dans son article paru en 1966 pense "que la notion d'une évolution favorable possible" (notion semblant inconnue du temps de CAZAL) "interdit désormais de classer l'histiocytose X aiguë généralisée dans le groupe confus des réticuloses malignes de l'enfance et impose aux observateurs de préciser aussi clairement que possible, les caractères permettant de distinguer ces affections".

On désigne sous le nom de réticulose maligne ou mieux de réticulose histio-monocytaire (CAZAL), de réticulo-endothéliose néoplasique (LICHTENSTEIN), de réticulose histiocytaire maligne (CATHALA), de réticulo-blastomatose (LYNCH) "une prolifération systématisée, irréversible, atypique, paraplasique du tissu réticulo-histiocytaire". Dans ce groupe, déjà confus par une terminologie exagérément abondante, on peut semble-t-il individualiser, avec SACREZ :

- une forme néo-natale de silhouette assez imprécise ;
- une forme dite médullaire, appelée par SCOTT et ROBB-SMITH réticulose histiocytaire médullaire, particulière à l'adulte et voisine morphologiquement de la maladie de HODGKIN, et de certaines réticulo-sarcomatoses.
- enfin, une forme plus fréquente, nommée leuco-réticulose maligne, comparable à la leucose à monocytes, type SCHILLING, caractérisée par la présence dans les différents tissus, mais également dans le sang circulant, et dans la moelle osseuse, d'éléments anormaux, de vocation à la fois tissulaire et sanguine.

Ces affections, dont la terminologie est si imprécise, et si décourageante, représenteraient, dit-on, la leucose, ou mieux la déviation cancéreuse du tissu réticulo-histiocytaire. Elles sont en gros, caractérisées par une maladie généralisée, à manifestations essentiellement hépato-spléno-ganglionnaire. L'anémie et les perturbations de l'équilibre leucocytaire, y tiennent une grande place. L'évolution en est constamment et obligatoirement fatale.

Certes, il existe entre ces réticuloses néoplasiques, et les formes généralisées de l'Histiocytose X beaucoup de points communs : la diffusion et le caractère multiviscéral des lésions, le type réticulo-histiocytaire de la prolifération cellulaire, la même extension par débauche progressive et successive des cellules réticulaires autochtones, l'existence de profondes anomalies cyto-nucléaires, enfin la sévérité de l'évolution. Mais là s'arrêtent les ressemblances. Il est évident qu'elles tiennent plus à la répartition ubiquitaire du tissu réticulo-histiocytaire, qu'à la maladie elle-même, et il est facile de trouver dans l'histoire anatomo-clinique de ces affections de nombreux éléments qui permettent non seulement de les distinguer, mais de les séparer.

1. Les réticuloses néoplasiques ont une évolution constamment fatale ; la maladie de LETTERER-SIWE peut être curable.
2. Les lésions squelettiques font constamment ou presque, partie du tableau de la maladie de LETTERER-SIWE, du moins au cours de l'évolution. Elles sont exceptionnelles au cours des réticuloses néoplasiques.
3. Les lésions cutanées sont cliniquement différentes, maculaires superficielles dans la maladie de LETTERER-SIWE, elles sont profondes, nodulaires, dermo-hypodermiques dans les réticuloses néoplasiques.
4. La fièvre, l'hépto-spléno-adénomégalie, sont les éléments cliniques majeurs des réticuloses tumorales, alors que dans la maladie de LETTERER-SIWE, l'atteinte pulmonaire, l'éruption cutanée, l'otite, constituent les signes essentiels.

5. L'atteinte sanguine est exceptionnelle et tardive dans l'histiocytose aiguë généralisée, alors qu'elle est au premier plan des réticuloses néoplasiques : anémie, présence dans le sang et dans la moelle d'un pourcentage élevé de "cellules monocytoïdes", créant des formes de passage avec les leucoses à monocytes. Il n'existe aucune observation prouvée de maladie de LETTERER-SIWE, qui ait achevé son évolution dans un syndrome leucémique.
6. L'image histologique est également différente. Au polymorphisme cellulaire, au caractère volontiers granulomateux des lésions de l'histiocytose X, s'oppose le monomorphisme, le caractère tumoral monotone et infiltrant des infiltrats cellulaires des réticuloses néoplasiques. Des études au microscope électronique seraient intéressantes, l'absence de structures inframicroscopiques serait un argument supplémentaire à la différenciation des deux maladies.

La distinction est moins nette mais il semble qu'on doive la faire avec la lympho-histiocytose familiale. Il semble en effet, que les formes familiales de maladie de LETTERER-SIWE, observées chez des frères et sœurs et même chez des jumeaux appartiennent non pas à l'histiocytose généralisée, mais à la lympho-histiocytose familiale.

Cette affection, ou ce groupe d'affection, connus sous les noms de réticulose hémophagocytaire familiale (FALK), de lympho-histiocytose familiale (NELSON), de lymphohistiocytose érythrophagocytaire familiale (MAC MAHON), est caractérisée par son caractère familial, la présence fréquente d'accidents neuro-méningés, l'importance de l'atteinte sanguine, le caractère lymphohistiocytaire, apparemment non tumoral de l'infiltration cellulaire, son évolution constamment mortelle. Ses rapports avec la réticulose histiomonocytaire sont actuellement mal précisés.

De grands efforts doivent être faits, pour apporter quelques clartés à la nosologie de ces réticuloses ; cependant il semble bien que l'histiocytose X aiguë disséminée, représentée par la

maladie de LETTERER-SIWE, ait dès maintenant acquis sa complète autonomie. Par contre son autonomie dans le cadre des Histiocytoses X n'est plus acceptée, il s'agit d'une forme d'histiocytose dont les limites nosologiques ne sont plus tranchées.

CONCLUSION.

La maladie de LETTERER-SIWE ou Histiocytose X aiguë ou subaiguë généralisée est une maladie du système histiocytaire touchant essentiellement le nourrisson et le jeune enfant de 0 à 2 ans. Elle pose actuellement au médecin 4 sortes de problèmes : un problème étiologique non encore résolu mais les études au microscope électronique et les cultures de tissu pourront peut être dans un proche avenir apporter une réponse ; un problème de diagnostic relativement facile à régler actuellement bien que quelques cas soient encore méconnus ; un problème de nosologie très ardu dans le cadre des maladies du système histiocytaire en plein remembrement actuellement mais où elle a acquis son autonomie, en particulier il semble qu'on doive la distinguer de la réticulose histiomonocytaire, et au sein même des Histiocytoses X, cadre général où les auteurs sont pratiquement tous d'accord pour le faire entrer. Ce problème nosologique semble en voie de solution. Enfin un problème de pronostic difficile à établir ; cette maladie n'est pas comme on le croyait constamment mortelle, mais aucun élément ne permet de prévoir si l'affection aboutira à la mort, si le malade guérira ou si on assistera à une transformation en une autre forme d'Histiocytose X. Quant au traitement (corticoïdes plus antimitoniques) il donne un espoir de vie prolongé et peut-être des chances de guérison.

B I B L I O G R A P H I E.

- 1 - ABI - AD. R.

La vincalcoblastine dans le traitement des réticuloses de l'enfant.
Thèse Paris 1965.

- 2 - ABT A.F. et DENENHOLTZ E.J.

Letterer-Siwe Disease
Am. J. Dis. Child 1936, 51, 499.

- 3 - AHNQUIST G. et HOLYOKE J.B.

Un cas de réticulo-endothéliose de Letterer-Siwe, chez un enfant à terme mort-né.
J. of Ped., 1960, 57, 897.

- 4 - ANDERENS G.C.

Maladie de Letterer-Siwe (réticulo-endothéliose non lipidique maligne).
Arch. of Derm., 1962, 85, 812.

- 5 - AVERY M.F., Mc AFEE et GUILD H.G.

The course and prognosis of réticuloendothéliosis (Eosinophilic Granuloma - Schüller Christian and Letterer-Siwe disease). A study of forty cases.
Am. J. Méd. 1957, 22, 636.

- 6 - BABER M.D.

Deux cas de syndrome de Letterer Siwe.
Arch. Dis. Child., 1960, 35, 613.

- 7 - BARON, TARDIVEAU, MUSSINI, LENNE, NOMBALAIS, GUENEL, BOUYER, HARIN, BRUNEAU.

Considérations sur un cas d'histiocytose x à point de départ auriculaire et à évolution prolongée.
J. Franç. ORL, 1967, 16, 169.

- 8 - BASSET F. et NEZELOF C.
L'histiocytose x. Microscopie électronique. Culture "in vitro" et histo-enzymologie. Discussion à propos de 21 cas. Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 1969, 14, 31.
- 9 - BASSET F. et NEZELOF C.
Présence au microscope électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose X. Etat actuel de la question. Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117, 413.
- 10 - BASSET F. et TURIAF J.
Identification par le microscope électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses d'une histiocytose X pulmonaire. CR. Ac. Sci. 1965, 261, 3701.
- 11 - BATSON R., SHAPIRO J., CHRISTIE A., RILEY H.D.
La réticulo-endothéliose disséminée non lipidique aiguë. Am. J. Dis. Child., 1955, 90, 323.
- 12 - BAZEX A., BARDIER A., DUPRE A. et REGNIER Cl.
Maladie de Letterer-Siwe. Bull. Soc. Franç. Derm., 1967, 74, 454.
- 13 - BEIER F., THATCHER G., LAHEY E.
Treatment of réticuloendothéliosis with vinblastine sulfate J. of Ped., 1963, 63, 1087.
- 14 - BENYAYER P.
Traitement des histiocytoses et des réticuloses malignes de l'enfant par la vincaléucoblastine. Thèse Paris, 1967, n° 697, 71 pages.
- 15 - BERNARD R., ROUSSEL A. et OLMER M.G.
Pronostic actuel des réticuloses aiguës et subaiguës. Pédiatrie, 1961, 16, 72.
- 16 - BERNHEIM M. et FRANÇOIS R.
La réticulose histio-monocytaire maligne de l'enfance. Pédiatrie, 1952, 41, 509.
- 17 - BERNHEIM M., MOURIQUAND C., FRANÇOIS R., VERNEY R. et BEY Y. (Mlle)
Réticulose histio-monocytaire du nourrisson à forme de xanthomatose cutanée. Pédiatrie, 1956, 11, 399.

- 18 - BEYER P., LE GAL Y., LEVY J.M. et TANNIERE M. Th.
Maladie de Letterer-Siwe. Forme cutanée et pulmonaire avec ictère et ascite chez un enfant de 10 mois.
Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 1786.
- 19 - BIERMAN H.R.
Guérison apparente de la maladie de Letterer-Siwe.
J.A.M.A. 1966, 196, 368.
- 20 - BIERMAN H.R., LANHAM J.T., DOD K.S., KELLY K.H., MILLER E.R. et SHIMKIN M.B.
Amélioration, par les antibiotiques, d'une réticulose endothéliale non lipoïdique, (maladie de Letterer-Siwe) chez des jumeaux identiques.
J. Ped., 1952, 40, 269.
- 21 - BLANGUERNON M.
Réticulose histiocytaire maligne.
Arch. franç. Péd., 1960, 17, 424.
- 22 - BLEZ F.
Maladie de Letterer-Siwe d'évolution prolongée et apparemment favorable.
Lyon méd., 4 août 1968, n° 31, 199-200.
- 23 - BONSTEIN H.
Un cas de maladie de Letterer-Siwe chez le nouveau-né.
Schweiz. Zschr. allgem. Path. Bakter, 1955, 18, 1257.
- 24 - BOUKHSTAB E.A. et SEMENOV B.N.
La maladie de Letterer-Siwe.
Pediatria (Moscou), 1959, 12, 24.
- 25 - CALAS E. et VINCENT P.
Réticulose cutanée à image histologique de Letterer-Siwe.
Guérison se maintenant après un an.
Pédiatrie, 1960, 15, 587.
- 26 - CANCELLA P.A., LAHEY E. et CARNES W.H.
Lésions cutanées de la maladie de Letterer-Siwe. Etude au microscope électronique.
Cancer, 1967, 20, 1986.

27 - CATHALA J. et BOULANGER P.

La réticulose histiomonocytaire aiguë, à évolution maligne.
Presse Méd., 1941, 49, 103.

28 - CAZAL.

La réticulose histiomonocytaire.
Masson - Paris, 1946.

29 - CAZAL P.

Réticulose histiomonocytaire et leucoses à monocytes.
Sem. Hôp. Paris 1948, 24, 803.

30 - CHARDIN

Maladie de Letterer-Siwe à début mastoïdien.
Ann. Oto-laryng., 1955, 72, 339.

31 - CHILDERS J.H. et PRICE P.C.

Letterer-Siwe disease - Report of a case.
Arch. Pathol., 1954, 58, 142.

32 - CLAVEAU J.E.

Contribution à l'étude des réticuloses histiocytaires
aiguës et malignes (Maladie de Letterer-Siwe).
Thèse Paris, 1957, 48 pages dact.

33 - CLEMENT R.

Maladie de Letterer-Siwe et réticulo-histiocytoses aiguës.
Presse méd., 1954, 62, 762.

34 - CLEMENT R., DUPERRAT B., GERBEAUX J., COMBES-HAMELLE A. et
BOUVEAU G. (Mlle)

Réticulo-endothélioses aiguës de l'enfant.
B.M. Soc. méd. hôp. Paris, 1952, 68, 1283.

35 - COX P.J.N.

Maladie de Letterer-Siwe traitée par la cortisone.
Proc. Roy. Soc. Med., 1953, 46, 278.

36 - DEGOS R., CALAS E., CIVATTE J. et VINCENT P.

Réticulose cutanée à l'image histologique de Letterer-Siwe.
Guérison se maintenant après un an.
Bull. Soc. franç. Derm., 1959, 69, 648.

37 - DEGOS R., TOURAINE R., CIVATTE J. et REPESSE G.

Réticulose histiocytaire maligne du nourrisson. La forme cutanée multinodulaire profonde.

Bull. Soc. franç. Derm., 1962, 69, 233.

38 - DEMALDENT J.E. et PRACHE H.

Deux cas d'histiocytose X à symptomatologie otologique.

Soc. Laryng. Hôp. Paris, 1967, 84, 776.

39 - DENYS P., EGGERMONT E.

La réticulose pulmonaire du nourrisson (du type Julien Mari)

Acta Pédiat. belg., 1955, 5, 185.

40 - DEROME G.

Maladie de Letterer-Siwe et granulome éosinophile. Etude de 5 cas.

Acta clin. belg., 1958, 13, 223.

41 - DESBUQUOIS, BOULARD, BIDAULT et JOBARD.

Réticulose histiocytaire aiguë à évolution fatale (maladie de Letterer Siwe) avec lacunes crâniennes.

Arch. franç. Péd., 1956, 13, 70.

42 - DOEDE K.G. et RAPPAPORT H.

Survie prolongée des malades ayant une histiocytose différenciée aiguë (maladie de Letterer-Siwe)

Cancer, 1967, 20, 1782.

43 - DREYFUS B.

Considérations critiques sur la réticulose.

Rev. Hémat., 1949, 1, 58.

44 - DUPERRAT M., BARETY, OELNITZ (d'), GARD (Mme) et TAMARASCO M.

Action remarquable de la corticothérapie dans un cas gravissime de maladie de Letterer-Siwe.

Bull. Soc. Franç. Derm., 1965, 72, 24.

45 - EBERHARTINGER C. et SANTLER R.

Réticulose type maladie d'Abt-Letterer-Siwe.

Arch. f. klin. exper. Derm., 1959, 208, 367.

46 - FALK W. et GELLEI B.

Caractère familial de la maladie de Letterer-Siwe.
Acta paed., 1957, 46, 471.

47 - FARQUARD J.W. et CLAIREAUX A.E.

Familial Haemophagocytic réticulosis.
Arch. Dis. Child., 1952, 27, 519.

48 - FOLLETTE W.J. et CLIFFS J.G. jr.

La maladie de Letterer-Siwe ou l'histiocytose X aiguë.
Arch. of Otolaryng., 1966, 84, 563.

49 - FONTAN A. et coll.

Maladie de Letterer-Siwe et réticulose cutanée et pulmonaire.
(Forme de Julien Marie).
Ann. Péd. (suppl. Sem. Hôp. Paris) 1961, 37, 1611.

50 - FONTAN et coll.

Réticulose aiguë histio-monocytaire du jeune enfant (type
Cathala-Boulenger).
Arch. franç. Péd., 1952, 9, 556.

51 - FONTAN, VERGER, BENTEGAT.

Maladie de Letterer-Siwe et réticulose cutanée et pulmonaire.
J. Méd. Bordeaux, mars 1961, 138, 425.

52 - FONTAN, VERGER, BENTEGEAT, MARTIN et VERIN.

Réticulocytose aiguë histio-monocytaire du jeune enfant
(Type Cathala-Boulenger).
J. Méd. Bordeaux, 1951, 128, 1019.

53 - FOOT N. et OLCOOT C.

Non lipid histiocytosis (réticulo-endothéliosis) on case
with autopsy.
Am. J. Path., 1934, 10, 81.

54 - FORNARA P.

Etude critique des histiocytopathies infantiles.
Minerva ped., 1968, 20, 2253.

55 - FRANCOIS J. et BACSKULIN J.

Dégénérescence chorioretinienne du type pigmentaire dans la
maladie d'Abt-Letterer-Siwe.
Ophthalmologica, 1967, 153, 241.

56 - FREUD P.

Evolution of systemic réticulo-endothéliosis in childhood.
J. Pediat, 1951, 38, 744.

57 - FROMMER E.A.

Maladie de Letterer-Siwe traitée par la prednisone.
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, 332.

58 - GAILLARD L., MOURIQUAND C., DELPHIN D. et BRUGIERE J.

Leucoses et réticuloses histio-monocytaires aiguës congénitales. A propos de 6 observations.
Sem. hôp. Paris, 1961, n° 4, 255.

59 - GATE J., MONNET P., MOREL P., COLOMB D. et CAJGFINGER H.

Réticulose maligne suraiguë chez un nourrisson, révélée par la biopsie cutanée (maladie de Letterer-Siwe).
Bull. Soc. franç. Derm., 1956, n° 2, 184-186.

60 - GENOVA R.

Pronostic et traitement actuel de la maladie d'Abt-Letterer-Siwe.
Minerva ped., 1965, 17, 227.

61 - GEORGIEWA S., GEORGIEV G., HADJIOLOV A.I. et ZARNUSCHANOV I.

Histochimie lipidique des histio-réticulocytes dans un cas de maladie de Letterer-Siwe.
Arch. Klin. exper. Derm., 1965, 221, 348.

62 - GILOT A.

A propos d'une forme de passage de la maladie de Letterer-Siwe en maladie de Hand-Schüller-Christian. Essai d'unification pathogénique des maladies de Letterer-Siwe, de Hand-Schüller-Christian et du granulome éosinophile grâce à l'aspect nouveau que leur a donné la corticothérapie.
Thèse Paris, 1959, n° 458, 72 p.

63 - GLASS A.G. et MILLER R.W.

La mortalité de la maladie de Letterer-Siwe aux U.S.A.
Pediatrics, 1968, 42, 364.

64 - GOLDBERG L.C.

Maladie de Letterer-Siwe.
Arch. of Derm., 1965, 92, 561.

65 - GRACIANSKY P. (de)

Réticuloses de l'enfant.
Rev. Praticien, 1963, 13, 2803.

66 - GRACIANSKY P. (de), LECLERCQ R. et JANET (Mlle) et DALION J.

A propos d'un cas de réticulose histio-monocytaire subaiguë
chez un nourrisson.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 1642.

67 - GRAVELEAU D., NGUYEN-NGOC HUY, TRAN LU-Y, NGUYEN THI-LONG et
MAHOU-DEAU D.

Les réticuloses X, à propos de neuf observations.
Sem. Hôp., 1960, 36, 932.

68 - GRAY J.D. et TAYLOR S.

Acute systemic reticulo-endotheliosis terminaring as
a monocytic leukemia.
Cancer, 1953, 6, 333.

69 - GROSFELD J.C.M. et SPAAS J.

Maladie de Letterer-Siwe : résultats favorables après
traitement par dexaméthasone.
Dermatologica, 1964, 128, 387.

70 - GUGENHEIM P.

Contribution à l'étude de la maladie de Letterer-Siwe
(Réticulo-histiocytose aiguë maligne du nourrisson).
Thèse Paris, 1956, n° 544, 44 pages.

71 - GUIZETTI H.U.

Zur Frage der infektiös bedingten systemer Krankheiten des
Reticulo-endothelien Apparates in Kindesalter.
Virchow Arch. F. Ana. Path. 1931, 282, 194.

72 - HADIDA E., LAFARGUE P. et CHAMBON Y.

Réticulo-histiocytose maligne leucémique.
Bull. Soc. Franç. Dermato et Syphil., 1949, 56, 360.

73 - HOLMLUND D.

Un cas de granulomatose non-lipoïde (maladie de Letterer-
Siwe) suivi pendant 15 ans.
Acta paed., 1962, 51, 324.

74 - HUBER J. et al.

A propos d'un cas de réticulocytose histio-monocytaire chez un nourrisson.

Sem. Hôp. Paris, 1952, n° 95, 3849.

75 - JAFFÉ H.L. et LICHTENSTEIN L.

Eosinophilic granuloma of bone. A condition affecting one, several or many bones, but apparently limited to the skeleton, and representing the mildest clinical expression of the peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease.

Arch. Pathol., 1944, 37, 99.

76 - KEIZER D.P.R., et ROCHAT R.R.

Réticulo-endothéliose maligne (maladie de Letterer Siwe).

Am. J. Dis. Child., 1954, 87, 328.

77 - KELEMEN G.

Histiocytose de l'os temporal (Letterer-Siwe, Hand-Schüller-Christian). Granulome éosinophile.

Laryngoscope, 1960, 70, 1284.

78 - KEYSER J.L.

Nieuwe variatie van Reticulose (reticulose cutanée et pulmonaire apyrétique de J. Marie).

Maandschr. Kindergeneesk, 1954, 22, 3, 86.

79 - KHO L.K., GOEL G.H. et TUMBERAKA W.A.F.J.

Réticulo-endothéliose aiguë (maladie de Letterer-Siwe) chez un enfant atteint de tuberculose congénitale.

Ann. paed., 1964, 197. 157.

80 - LADNER L.

Réticulose aleucémique.

Ann. paed., 1965, 205, 461.

81 - LANGER I. et LEONHARDI G.

Contribution au traitement et à la pathogénie de la maladie d'Abt-Letterer-Siwe.

Arch. Klin. exper. Derm., 1958, 207, 141.

82 - LAUSECKER H.

La maladie d'Abt-Letterer-Siwe chez des jumeaux.

Wien. klin. Wschr., 1956, 68, 433.

83 - LE CAT F. et GRUPPER C.

Maladie de Letterer-Siwe. Evolution favorable après gamma-globulinothérapie.

Bull. Soc. franç. Derm., 1965, 72, 20.

84 - LETTERER E.

Aleukämische Reticulose.

Frankfurter Zeitschr. Pathol., 1924, 30, 377.

85 - LIGHTWOOD R., BODIAN M., SUTCLIFFE J., MAGNAB G.H. et HADJA N.

Discussion eosinophilic granuloma, Letterer-Siwe disease, Hand-Schüller-Christian disease.

Proc. Roy. Soc. Med., 1955, 48, 711.

86 - LIGHTWOOD R. et TIZARD J.

Recovery from acute infantile non lipoid reticulo-endotheliosis (Letterer-Siwe-disease).

Acta - Pediat., 1954, 43, 453.

87 - LUCCI R.

Réticulo-endothéliose de type Abt-Letterer-Siwe et Hand-Schuller-Christian.

Minerva ped., 1956, 8, 446.

88 - LYNCH M.J.G., BAIN H.W., STANYON J.H. et CRANG C.L.

Réticulo-blastomatosis and the Letterer-Siwe syndrome.

Report of a case of leukemic reticuloblastomatosis.

Cancer, 1954, 7, 168.

89 - LYONNET R., SAVOYE J., MOREL P. et MICHEL P.J.

Réticulose histio-monocytaire maligne congénitale (Letterer-Siwe) avec formations nodulaires très nombreuses disséminées sur le tégument chez un nouveau-né ; évolution apyrétique et régressive sous l'influence de la corticothérapie à hautes doses, soutenue depuis 4 mois 1/2.

Bull. Soc. franç. Derm., 1961, 68, 736.

90 - MAC MAHON H.E., BEDIZEL M. et ELLIS C.A.

Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis.

Pediatrics, 1963, 32, 868.

91 - MAFFEIS J. (Mme)

A propos d'une observation de maladie de Letterer-Siwe congénitale compliquée de pneumonie à pneumocystis carinii.
Thèse Paris, 1964, n° 198, 44 pages.

92 - MALLET R., BACH, SARRUT S. et DRESCH C.

Une observation de maladie de Letterer-Siwe congénitale.
Traitement par prednisone, surinfection terminale par
"pneumocystis carinii".
Ann. Péd. (Sem. Hôp. Paris), 1965, 41, 531.

93 - MALLET R., RIBIERRE B., LABRUNE B., REYROLE L., NEZELOF C. et
BASSET F.

Deux observations d'histiocytose X du jeune enfant. Présence
dans les lésions osseuses de filaments intracytoplasmiques
d'apparence virale.
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, 385.

94 - MARCEL T.

Contribution à l'étude de la réticulose histiocytaire aiguë
maligne chez le jeune enfant. (A propos de 3 nouvelles
observations).
Thèse, Marseille, 1955, n° 62.

95 - MARIE J. et coll.

La réticulose histiocytaire du nourrisson ou maladie de
Letterer-Siwe. Etude clinique et thérapeutique.
Ann. Péd. (Semaine Hôp. Paris), 1968, 15, 696.

96 - MARIE J., NORMAND E., MALLET R. et SALET J.

La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson.
Presse Méd., 1941, 91, 1146.

97 - MARIE J., SALET J., HEBERT S. et ELIACHAR E.

La réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson. (Variété
clinique de la maladie de Letterer-Siwe).
Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 2800.

98 - MARIE J., SERINGE Ph., SALET J., HEBERT S. et ELIACHAR E.

La réticulose subaiguë du nourrisson à évolution maligne.
Arch. Franç. Pédiat., 1951, 8, 181.

99 - MOURIQUAND Cl., JEUNE M., CHARRAT A. et MULLER J.M.

Réticulose histiomonocytaire avec xanthomes cutanés, dis-
cussion d'une neurofibromatose associée.
Pédiatrie, 1960, 15, 683.

100 - MUSSO H.L.F.

A propos d'un cas de maladie de Letterer-Siwe ayant débuté
par une tuméfaction bilatérale rétro-auriculaire.
Thèse Paris, déc. 1952, 47 pp.

101 - NELSON P.

Generalized lymphohistiocytic infiltration : a familial disease, not previously described and different from Letterer-Siwe and Chediak Higashi syndrome.
Pediatrics, 1961, 27, 931.

102 - NELSON R.A. et STOFER B.E.

Réticuloendothéliose aiguë (maladie de Letterer-Siwe).
Am. J. Dis. Child., 1952, 83, 475.

103 - NEZELOF C.

L'histiocytose X.
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol., 1966, 11, 22.

104 - NEZELOF C. et GUIBERT Cl.

L'histiocytose X. Nosologie et Pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles.
Arch. Franç. Pédiat., 1963, 20, 1063.

105 - NICOLIN L.T.

Manifestation buccale de la maladie de Abt-Letterer-Siwe.
Ann. di Stomat., 1966, 15, 791.

106 - NÖLLER

Clinique et nature de la maladie d'Abt-Letterer-Siwe.
Mschr. Kinderh., 1956, 104, 116.

107 - OBERMAN H.A.

Idiopathic histiocytosis. A clinicopathologic study of 40 cases and review of the litterature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schuller-Christian disease and Letterer-Siwe disease.
Pediatrics., 1961, 28, 307.

108 - OELSNITZ M. (d'), LESTRADE P., BARETY M., GARD A.M. et TARAMASCO H.

Maladie de Letterer-Siwe à forme cutanéopulmonaire. Evolution favorable avec un recul de trois ans et demi.
Pédiatrie, 1965, 20, 343.

109 - ORCHARD N.P.

Le syndrome de Letterer-Siwe avec modifications rares du sang périphérique.
Arch. Dis. Child. 1950, 25, 151.

110 - ORRILD L., LIS et LUNDING N.C.

Corticotropinbehandling ved letterer-siwes sygdom.
Nordisk Med., 1953, 50, 1299.

111 - OTANI S.

Discussion sur le granulome éosinophile de l'os, la maladie de Letterer-Siwe et la maladie de Schüller-Christian.
J. Mount Sinai Hosp., 1957, 24, 1079.

112 - PAULL A.M. et PHILLIPS A.M.

Réticulo-endothéliose généralisée (maladie de LETTERER-Siwe) chez un adulte mâle.
Ann. Int. Med., 1954, 41, 363.

113 - PERACCHIO R.L.

Une description du granulome éosinophile des os, maladie de Hand-Schüller-Christian et de Letterer-Siwe.
Oral Surg., 1958, 11, 617.

114 - PHAM-GIA-CAN.

Essai de traitement par la 6-Mercaptopurine d'une forme de passage Letterer Siwe au Hand-Schuller-Christian de l'enfant suivie pendant quatre ans.
Acta med. vietnam., 1960, 4, 1411.

115 - PILIC I.

L'ictère dans la réticulose histiomonocytaire du nourrisson.
Thèse Paris, 1962, n° 478.

116 - PIREDDA A. et LUCCI R.

Considérations et observations sur un cas de réticuloendothéliose classifiée comme histocytose maligne non lipidique de Abt-Letterer-Siwe.
Giorn. ital. Derm., 1960, 45, 357.

117 - POLLACK J. et KING D.R.

Maladie de Letterer-Siwe.
Oral Surg., 1966, 22, 725.

118 - PRICE H., SELIGMAN E.

Letterer Siwe disease.
Arch. of Derm., 1964, 90, 366.

119 - PROUTY M.

Rémission d'une maladie de Letterer-Siwe après traitement
par la prednisone.
J.A.M.A., 1959, 169, 1877.

120 - REESE A.J.M. et LEVY E.

Familial incidence of non-lipoid reticulo-endotheliosis
(Letterer-Siwe disease).
Arch. Dis. Child., 1951, 26, 578.

121 - ROGERS D.L. et BENSON T.E.

Maladie de Letterer-Siwe familiale.
J. of Ped., 1962, 60, 550.

122 - ROMAGNOLI A., PALOMBY L. et SESSANO L.

Contribution à l'étude de la maladie de Letterer-Siwe.
Pediatria, 1959, 67, 761.

123 - ROSSIER A., CALDERA R., LE TAN VINH, NEZELOF C. et BASSET F.

Histiocytose néonatale à localisations multiples avec
présence de filaments d'apparence virale dans les lésions
cytologiques. Effet de la vincalcéoblastine.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117, 393.

124 - ROSSONI C. et RUSSO A.

Contribution à l'étude de la réticulo-endothéliose aiguë
maligne du nourrisson (maladie de Abt-Letterer-Siwe).
Pediatria, 1957, 65, 298.

125 - ROUSSEL A., ODDOZE L. et ROCCA P.

Un cas de réticulose histiocytaire maligne : maladie de
Letterer-Siwe.
Bull. Soc. franç. Derm., 1956, 66, 116.

126 - RUCH D.M.

Les manifestations cutanées de la maladie de Letterer-Siwe.
Arch. of Derm., 1957, 75, 88.

127 - SACREZ R.

La maladie de Letterer-Siwe.
Méd. et Hyg., 1963, 21, 884.

128 - SACREZ R. et Co.

Réticulose histiomonocytaire chez un enfant de 4 ans.
Arch. franç. Péd., 1949, 6, 136.

129 - SACREZ R. et coll.

Réticuloses observées à la clinique de pédiatrie et puériculture de Strasbourg, de 1952 à 1962.
Arch. franç. Péd., 1964, 21, 321.

130 - SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN G. et CAHN R.

Réticulohistocytose maligne à forme cutanée et hématologique chez un nouveau-né.
Arch. franç. Péd., 1954, 11, 141.

131 - SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN F., KURTZEMANN G. et NICOLAS S.

- Maladie de Letterer-Siwe.
Pédiatrie, 1953, 8, 909.

132 - SACREZ R., WILLARD D., LEVY J.M. et SUAREZ J.

La réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.
Pédiatrie, 1964, 19, 103.

133 - SAENGER E. et JOHANSMANN R.

Maladie de Letterer-Siwe. Problèmes de diagnostic et de traitement.
Am. J. Roentgenol., 1954, 71, 472.

134 - SANFORD H.N.

La réticulo-endothéliose (non lipidique) chez le nourrisson et l'enfant.
Illinois Med. J., 1957, 111 : 297.

135 - SANSONE G. et PIGA A.M.

Etude clinique et anatomo-pathologique d'un cas complexe de réticulo-endothéliopathie maligne disséminée subaiguë de l'enfant.
Minerva ped. ortop., 1955, 7, 1699.

136 - SANTELMANN T. et GIRGENSOHN H.

La granulomatose éosinophile et ses rapports avec la maladie de Abt-Letterer-Siwe et celle de Hand-Schüller-Christian.
Arch. Kinderh., 1955, 152, 40.

137 - SAPELIER J., GURECKI H., SUTY R. et BERMONT A.

Maladie de Letterer-Siwe, forme de début, évolution.
Bull. Soc. franç. Derm., 1967, 74, 74.

138 - SCHAFFER E.L.

Reticulo-endotheliosis Letterer-Siwe disease, report of a case.

Am. J. Path., 1949, 25, 49.

139 - SCHILLING V.

Clinique des reticulo-endothélioses et des monocytoses.

Ztschr.- Ges. Inn. Méd., 1950, 5, 506.

140 - SCHOECK V.W., PETERSON R.D.A. et GOOD R.A.

Occurrence familiale de la maladie de Letterer-Siwe.

Pediatrics, 1963, 32, 1055.

141 - SCHOLZ H. et SCHWARTZ J.

Contribution à l'étude de la maladie de Letterer-Siwe.

Acta paed., 1955, 44, 101.

142 - SCHONGUT L., KADAR A., HUTTNER I., BASSET F. et CSERHAT F.

Ujabb adat a Histiocytosis X morfológiajáchoz : Tubularis víruszerüstruktúrák Letterer-Siwe beteg borgranulomájában. Budapest, Magyar Gyermekorvosok Társasága tudományos ülése 1967, márc. 16.

143 - SCHWEISGUTH O., NEZELOF C. et BASSET F.

Deux cas d'histiocytose X du jeune enfant avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques. Bull. Mem. Soc. Med. hôp. Paris, 1966, 117, 399.

144 - SHARP H., WHITE G., KRIVIT N.

Histiocytosis X treated with vinblastine sulfate.

Cancer Chem. Rep., 1964, 39, 53.

145 - SIWE A.

Die Reticulo-Endotheliose. Ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.

Z. Kinderheilk., 1933, 35, 212.

146 - SIWE S.

The reticulo-endotheliosis in children.

Advances Pediat., 1949, 4, 117.

147 - STEINIGER U. et KRUG H.

Réticulo-endothéliose dermo-pulmonaire apyrétique maligne (syndrome de Julien Marie), forme particulière de la maladie d'Abt-Letterer-Siwe.

M Schr. Kinderh., 1967, 115, 570.

148 - STERKY G.

Histiocytose non lipoïdique.
Acta paed., 1959, 48, 421.

149 - STUCCHI C.A. et CATTI A.

Maladie de Abt-Letterer-Siwe avec localisation orbitaire
précoce.
Confinia neurol., 1966, 28, 254.

150 - SWEITZER, S. et al.

Maladie de Letterer-Siwe.
Arch. Derm. Syphil., 1949, 59, 549.

151 - TAYLOR A.W.

Le syndrome de Letterer-Siwe chez l'adulte.
Brit. Med. J. 1956, n° 4984, 68.

152 - THANNHAUSER S.J. et MAGENDANTZ H.

Lipoidis disease of cellular lipid metabolism.
New York, 1950, Oxford University Press, éd.

153 - THANNHAUSER S.J. et MAGENDANTZ H.

The different clinical groups of xanthomatous disease :
a clinical physiological study of 22 cases.
Am. Int. Med., 1938, 11, 1662.

154 - TRISTAN T.A., RAVENTOS A. et CHAMBERLAIS R.H.

Disseminated histiocytosis X (Letterer-Siwe disease)
treated unsuccessfully with radioactive colloidal gold.
A case report.
Cancer, 1956, 9, 831.

155 - TURIAF J. et BASSET M.

Actualités sur l'histiocytose X pulmonaire.
Cahier coll. Med., 10-4-67, 275.

156 - TURPIN R., VERON P., BOCQUET L., GORIN R., CAYE G., LAFOURCADE J.,
ROUSTAN B., CRUVEILLIER J.

Maladie granulomateuse histiocytaire.
Ann. Pediat., 1965, 12, 531.

157 - VANBREMEERSCH F.

Réticulose histiomonocytaire sub-maligne du nourrisson, type
Julien Marie.
Bull. Soc. franç. Derm., 1962, 69, 277.

158 - VANBREMEERSCH et LE BOZEC.

Maladie de Letterer-Siwe.

Bull. Soc. franç. Derm., 1954, n° 4, 333.

159 - VAN CREVELD S., ter PORTEEN F.H.

Infective reticulo-endotheliosis.

Arch. Dis. Childh., 1935, 10, 57.

160 - VERGER P.

Réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson (J. Marie).

Relation d'une observation nouvelle.

Arch. Franç. Pédiat., 1953, 6, 663.

161 - VERON P.

Etude de quelques cas de maladie de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian, granulome éosinophile (maladie granulomateuse histiocyttaire).

Thèse, Paris, 1961.

162 - VESLOT, DUPERRAT, BROWAEYS, GARNIER et PLEY.

La maladie de Letterer-Siwe : sa place dans le cadre des réticulo-endothélioses - Etude d'une forme ictérique de cette affection.

Arch. franç. Péd., 1951, 8, 225.

163 - VESLOT, DUPERRAT, BROWAEYS, GARNIER P. et PLEY.

Un cas de maladie de Letterer-Siwe.

B.M. Soc. Méd. hôp. Paris, 1950, 66, 344.

164 - VESLOT J. et GRAVELEAU D.

Réticuloses histiocytaires.

E.M.C., PEDIATRIE, fasc. 4082 F10, 11-1958.

165 - WALLGREN A.

Systemic reticuli-endothelial granuloma : non lipid reticulo-endotheliosis and Schüller-Christian disease.

Am. J. Dis. Child., 1940, 60, 471.

166 - WANG S.K.

Maladie de Letterer-Siwe et granulome éosinophile de l'os.

J. Internat. Coll. Surgeons, 1956, 25, 503.

167 - WEILL J., BARUCH J. (Mme), COULAUD J.P. et DRAPEAU P.

Suite et fin d'une maladie de Letterer-Siwe à évolution prolongée.

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1959, 75, 992.

168 - WEILL J., BARUCH J. (Mme), GRUPPER Ch. et BAROIS (Mlle).

Maladie de Letterer-Siwe à évolution prolongée. Passage
au Schüller-Christian.

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, 74, 383.

169 - WEILL J. et GILOT A.

Maladie de Letterer-Siwe, de Schuller-Christian, granulome
oesinophile, trois aspects d'une même réticulose.

Entretiens de Bichat (Médecine), 1960, 457-462.

TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION	Page 1
HISTORIQUE	Page 2
OBSERVATION PERSONNELLE	Page 7
GÉNÉRALITÉS	Page 23
ASPECTS CLINIQUES	Page 27
DIAGNOSTIC POSITIF	Page 36
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	Page 42
EVOLUTION-PRONOSTIC	Page 48
TRAITEMENT	Page 54
ETIOPATHOGÉNIE	Page 59
ETUDE NOSOLOGIQUE	Page 66
CONCLUSION	Page 77
BIBLIOGRAPHIE	

Vu le Doyen

Professeur F. CABANNE

Vu le Président de la Thèse

Professeur M. ALISON

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 2 octobre 1969

Le Recteur, Président du

Conseil de l'Université

M. GALLET de SANTERRE.

